UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 21

ALLERGIE ET AFFECTIONS NASO-SINUSIENNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Décembre 1948

par

Lucien-Henri-Paul-Marie GOUBLET

Ancien Externe et Lauréat des Hôpitaux
Diplômé de Médecine du Travail
Certificat préparatoire d'Electro-Radiologie
Assistant à la Clinique Oto-Rhino-Laryngologique de la Faculté
Né à Caudéran (Gironde), le 22 mai 1921

4 EXAMINATEURS DE LA THÈSE	MM. PORTMANN, Professeur.....	Président.
	JOULIA, Professeur.....	Juges.
	DESPONS, Professeur Agrégé.	
	SARIC, Professeur Agrégé...	

MONT-DE-MARSAN
IMPRIMERIE JEAN-LACOSTE

1949

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 21

ALLERGIE ET AFFECTIONS NASO-SINUSIENNES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Décembre 1948

par

Luçien-Henri-Paul-Marie GOUBLET

Ancien Externe et Lauréat des Hôpitaux
Diplômé de Médecine du Travail
Certificat préparatoire d'Electro-Radiologie
Assistant à la Clinique Oto-Rhino-Laryngologique de la Faculté
Né à Caudéran (Gironde), le 22 mai 1921

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PORTMANN, Professeur..... Président.
JOULIA, Professeur.....
DESPONS, Professeur Agrégé. Juges.
SARIC, Professeur Agrégé...

MONT-DE-MARSAN
IMPRIMERIE JEAN-LACOSTE

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ

ASSESSEUR : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurg. et gynécol.	MASSÉ.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanés et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) —DUFOUR (Anatomie) ; MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N...
Physiologie	N...
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N...
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	TAYEAU.

	MM.
Obstétrique	N...
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N...
Accouchements	PERY.
Puériculture	VERGER.
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N...

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N...
Parasitologie et biologie appliq.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Je vous offre ce travail en signe de ma profonde affection et de la reconnaissance infinie que je vous dois pour toute une vie entièrement consacrée à votre fils.

A MA GRAND'MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de toute mon affection respectueuse et reconnaissante. Les enseignements que vous me donnez par l'exemple de votre vie ne seront jamais oubliés.

A MES BELLES-SŒURS, A MON BEAU-FRÈRE,
A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS, A TOUS MES CAMARADES

A mes Maitres de la Faculté et des Hopitaux

Stages

1941. — Monsieur le Docteur LAFARGUE.
Monsieur le Docteur AUGISTROU.

Externat

1942. — Monsieur le Professeur ROCHER.
Monsieur le Professeur agrégé DUFOUR.
1943. — Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET.
Monsieur le Professeur DAMADE.
1944. — Monsieur le Professeur MAURIAC.
1945. — Monsieur le Professeur JOULIA.

Internat

1945. — Monsieur le Professeur RECHOU, *in mémoriam*.
1946. — Monsieur le Professeur agrégé LACHAPELE.
Monsieur le Professeur PORTMANN.

A Monsieur le Docteur BERGER,

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur BEYLOT,

Ancien chef des travaux d'anatomie générale
et d'histologie à la Faculté de Médecine de Bordeaux

Qui porta toujours aux miens un intérêt très sincère et a suivi avec affection mes études médicales.

A Monsieur le Professeur agrégé **LACHAPELE,**

Electro-radiologiste des Hôpitaux

En remerciement de l'aimable accueil qu'il m'a toujours réservé.

A Monsieur le Docteur Pierre **MAURIAC,**

Correspondant National de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur - Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique

Avec ma reconnaissance profondément respectueuse pour tout ce qu'il m'a enseigné.

A Monsieur le Professeur agrégé SARIC,

Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie, Monsieur, pour la grande bienveillance que vous m'avez toujours témoignée, à moi et aux miens, ainsi que pour les conseils que vous m'avez donnés. Votre exemple sera pour moi une aide très sûre tout au long de ma carrière médicale.

A Monsieur le Professeur agrégé DESPONS

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux
Médaille Militaire - Croix de guerre
Officier d'Académie

Dont le talent et la simplicité font la fierté des Landais, même d'adoption, en remerciement de l'accueil aimable qu'il m'a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur JOULIA,

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Officier d'Académie

Auprès de qui j'ai trouvé le meilleur accueil, j'adresse mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de siéger dans mon jury de thèse.

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Georges PORTMANN,

Professeur de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
Membre correspondant National de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie royale de Belgique
Membre de l'Académie de Médecine de Rio-de-Janeiro
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique
Grand Croix de l'Ordre du Christ (Portugal)
Officier de Saint-Sava (Serbie)
Chevalier de l'Ordre de Léopold (Belgique)
Chevalier de l'Ordre de Charles III (Espagne)
Médaille militaire (Grèce)

Mon cher Maître,

Je suis fier d'être votre élève et, mesurant le privilège d'avoir eu un Maître tel que vous, je m'efforcerai toujours d'être digne de votre magnifique enseignement.

A ma gratitude et à ma profonde admiration, j'ajoute ma reconnaissance pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

« Etendre logiquement une conclusion, l'appliquer à d'autres objets, sans avoir réellement élargi le cercle de ses investigations est une inclination naturelle à l'esprit humain, mais à laquelle il ne faut jamais céder ».

BERGSON.

(La pensée et le mouvant).

« Le plus grand dérèglement de l'esprit, c'est de croire les choses parce qu'on veut qu'elles soient, et non parce qu'on a vu qu'elles sont, en effet. »

BOSSUET.

Von Pirquet a créé le terme d'allergie pour interpréter les réactions anormales qu'il avait observées au cours de ses études sur la vaccine. Chez les sujets ayant subi une inoculation dermique de virus vaccin les revaccinations ultérieures donnent des résultats très différents de ceux des primo-vaccinations et l'auteur résumait ainsi ses conclusions dans ses premiers travaux publiés en 1910, à Breslau : « l'allergie ou modification réactionnelle comporte :

1° une modification dans le *temps* de la réaction :

a) Réaction immédiate ou dans les 24 heures après la seconde injection;

b) Réaction accélérée en quelques jours (accélérée par rapport à la durée d'incubation de la première vaccination).

2° une modification *quantitative* de l'intensité de la réaction :

a) Capacité de réaction plus forte (hypersensibilité, anaphylaxie).

b) Capacité diminuée ou annulée (hyposensibilité, absence de sensibilité ou immunité).

3° une modification *qualitative* du mode de réaction ou du tissu réagissant. »

Nous avons tenu à rappeler ces conclusions au seuil d'un travail sur l'allergie ou du moins sur ce que l'on entend actuellement en clinique par ce mot. Car justement, l' « allergie » dont il est question dans la masse énorme de travaux publiés aujourd'hui sur ce sujet, n'est plus l'allergie de Von Pirquet ; il suffit de réfléchir un instant sur les termes de la définition que nous venons de donner et d'autre part d'évoquer le domaine vaste et mouvant attribué de nos jours à l' « allergie » pour s'en rendre compte.

C'est dire, d'emblée, que nous allons essayer d'éclairer la terminologie de cette question et de trouver un fil conducteur dans la foule confuse de tous ces termes si employés dans les publications actuelles : allergie, anaphylaxie, idiosyncrasie, intolérance, sensibilité, hypersensibilité... Il serait bon, en effet, surtout dans une question aussi complexe, de n'utiliser que des termes exacts, définis avec précision ; c'est une condition indispensable à la bonne compréhension des phénomènes que nous allons étudier.

Nous n'avons pas, ce faisant, la prétention d'être inédit, car nombreux sont les auteurs qui se sont déjà attaqués à cette terminologie. Nous ne ferons que rappeler leurs travaux, peut-être un peu trop oubliés.

Notre intention au cours de ce travail est d'ailleurs modeste. Il ne s'agit pas de faire œuvre nouvelle, mais seulement d'essayer quelques mises au point sûres. Nous chercherons d'une part à dégager des multiples théories de l' « allergie » — employons ce mot provisoirement —

ce qui semble certain et admis par la majorité des auteurs : ainsi pourrons-nous arriver à élaborer une conclusion pathogénique moderne qui n'échappera certainement pas aux critiques, mais sera du moins, nous l'espérons, compréhensive, c'est-à-dire utile.

D'autre part, nous nous efforcerons de savoir s'il existe des moyens de diagnostic exacts et utilisables dans la pratique de tous les jours — et aussi si l'on peut établir une ligne de conduite thérapeutique claire pour les troubles qui nous intéressent. Le point de vue pratique nous paraît très important dans cette question. Nous avons été frappés en effet, au cours de ce travail, par le nombre de diagnostics d' « allergie » portés peut-être un peu rapidement, en raison, semble-t-il de la difficulté du diagnostic, et aussi par le nombre de traitements proposés, d'où il est difficile de tirer une ligne de conduite.

Théorie d'un côté, application et utilisation pratique de l'autre. L' « allergie » en effet n'échappe pas à la règle qui partage en deux groupes les esprits au sujet des grandes conceptions pathogéniques de la Médecine. Les savants n'y voient que théorie, système ou doctrine qu'il faut fouiller toujours davantage pour essayer d'en percer le mystère ; les praticiens essaient de l'utiliser dans la pratique de tous les jours pour tenter de guérir un nombre toujours plus grand de malades. Or, ces deux points de vue se complètent et doivent être conciliés. La méthode en biologie l'exige. Les faits constituent la matière de toute science, jugent les théories qui doivent s'incliner devant eux à condition qu'ils soient exprimés avec rigueur. La théorie elle, domine les faits, établit leur portée générale; elle intègre le fait isolé, la trouvaille au milieu des autres faits connus et appuyée sur cette base solide, rebondit vers des acquisitions nouvelles. « S'attacher à donner à un seul fait un seul nom, dit Tzanck, et veiller à ce que ce nom n'exprime que ce fait, comparer les données de l'expérience sur des plans comparables ,rejeter les théories les plus attrayantes dès que les faits les contredisent, mais surtout ne point

attendre des faits plus qu'ils n'expriment, c'est donner des bases stables à l'idée génératrice d'hypothèses fécondes, véritables visions projetées sur l'horizon des faits moins bien connus... et c'est par là que l'imagination du savant rejoint celle du poète, car la science n'est pour nous qu'un rêve... mais un rêve qui se réalise ».

ALLERGIE ET INTOLERANCE

DEFINITION

« Allos ergos », réaction autre. Voilà le sens étymologique du mot créé par Von Pirquet, mais celui-ci avait parfaitement et minutieusement décrit cette façon différente de réagir et nous avons rappelé cette définition. Il est capital de noter qu'elle comporte deux ordres de phénomènes juxtaposés : d'une part, des phénomènes d'hypersensibilité, d'autre part, des phénomènes d'hyposensibilité. Von Pirquet et les auteurs qui se sont occupés après lui d'allergie vraie insistent sur la coexistence de ces deux ordres de phénomènes ; si bien que l'auteur allemand, semblant prévoir la confusion qui régnerait plus tard au sujet du sens de son néologisme, proposait déjà le terme d'hyperergie pour désigner les manifestations d'hypersensibilité englobées dans l'allergie proprement dite.

Or, de quoi s'agit-il lorsqu'on parle actuellement d' « allergie », dans la plupart des cas du moins ? En dehors des manifestations d'allergie tuberculeuse ou des autres manifestations d'allergie spéciale telles que l'allergie syphilitique, typhoïdique, etc., qui s'adressent en général à des phénomènes d'allergie réelle, bien étudiés et envisagés selon la définition initiale de l'allergie, en dehors donc de ces allergies particulières, le terme d'allergie, employé dans un sens général, désigne des manifestations d'hypersensibilité, d'hyperergie. Ce n'est plus une pathogénie, mais une étiologie extrêmement vague, s'adressant aussi bien au rhume des foins qu'à l'entéro-colite muco-membraneuse, à l'asthme qu'à l'urticaire, aux œdèmes de Quincke, aux hépatites. Et ces manifestations pathologiques sont bien des manifestations en plus; il n'a pas encore été démontré que dans l'asthme, par exemple, on trouve des réactions d'immunité à côté des réactions d'hypersensibilité.

Tzanck qui s'est attaché à ce problème et dont nous verrons souvent revenir le nom dans ce travail, a trouvé dix significations pour le mot allergie ; la première signification étant le sens initial que nous avons déjà donné, voici les neuf autres :

1° Tout d'abord, ce mot peut être pris dans un sens extrêmement général et éthymologique, et désigner toutes les variations de réaction qui se produisent au cours de la vie ; un homme de cinquante ans, ne réagit pas comme un de vingt. Dans ce sens, J. Darier a pu dire que « l'allergie c'est la vie ».

2° D'un point de vue beaucoup plus limité, le terme d'allergie peut simplement désigner les phénomènes se passant sous le signe d'une réaction antigène-anticorps. Il y a longtemps, dès les débuts même de la découverte des manifestations d'allergie et d'anaphylaxie, que l'on a tenté d'expliquer ces manifestations par ce mécanisme. Un antigène quelconque pénétrant dans l'organisme provoquerait aussitôt la création d'anticorps destinés à annihiler cet antigène; il y aurait ainsi immunité mais, d'autre part, le complexe antigène-anticorps provoquerait des réactions d'hypersensibilité. Cette explication n'en est pas une et ne fait que déplacer le problème. C'est sur elle qu'a été basé l'emploi des tests dits de sensibilité, tels que les cuti-réactions, les intradermo-réactions, et l'épreuve de Prausnitz-Kutsner qui cherchent à provoquer localement, de façon visible et aisément appréciable, au niveau de la peau, la formation du complexe antigène-anticorps entre les anticorps qui existent déjà chez le sujet malade et l'antigène supposé nocif.

3° Les auteurs américains, utilisant ces réactions, font correspondre l'allergie uniquement à l'exploration fonctionnelle de la peau.

4° On peut attribuer encore au mot allergie un sens synonyme d'essence morbide différente de l'intoxication. Cette définition s'adresse plus particulièrement aux

accidents de chimiothérapie, tels que la crise nitritoïde en particulier.

5° L'allergie est parfois aussi définie comme le contraire de l'anergie, qui serait ainsi l'absence d'allergie.

6° Les réactions allergiques sont encore considérées comme des réactions amicrobiennes secondes.

7° Elles peuvent signifier en outre réaction tissulaire épidermique, par exemple, par opposition aux réactions humorales, qui seraient plus particulièrement anaphylactiques.

8° A la suite de Bordet et de Calmette, il est possible d'entendre encore par réaction allergique une réaction accrue et c'est dans ce sens qu'elle est généralement comprise, nous semble-t-il, comme nous l'avons déjà montré.

9° Enfin l'allergie est un mécanisme souvent invoqué dans un sens bien défini, bien limité, dans le déterminisme des manifestations de la tuberculose et de la syphilis par exemple. (Ce sens nous paraît d'ailleurs identique à celui donné par Von Pirquet).

En résumé, Tzanck distingue trois grandes interprétations possibles du fait décrit et défini par Von Pirquet :

1° « Comprise dans son sens le plus général, l'allergie indique simplement les modifications réactionnelles d'un même être par rapport à une même substance à divers moments de son existence ». « L'allergie c'est la vie », pour employer la formule de J. Darier.

2° « Dans un sens purement matériel et en faisant intervenir une hypothèse explicative, l'allergie traduit la réalisation d'un complexe antigène-anticorps qui en est la condition sine qua non. De là, découle la conception américaine, se bornant exclusivement à l'exploration de la peau ».

3° Enfin, et c'est à cette signification que se rallie Tzank, « le terme d'allergie désigne les modifications respectives d'un organisme et d'un germe infectant.

C'est le conflit de deux immunités. Dans ce sens relatif, le terme d'allergie doit être suivi des noms des germes en cause (allergie vaccinale, allergie syphilitique, allergie tuberculeuse, etc.) ». C'est bien cette définition qui paraît la seule valable.

En effet, le sens très général qui fait de l'allergie la traduction de la vie est beaucoup trop vaste pour pouvoir être utilisé pratiquement.

D'autre part, l'hypothèse de l'allergie signifiant une réaction antigène-anticorps se heurte à la contradiction de nombreux faits. « Il est actuellement établi que dans l'immunité naturelle, dit Tzanck, et aussi dans la grande majorité des faits d'idiosyncrasie, les anticorps font le plus souvent défaut. Aussi, des auteurs comme Calmette, Besredka, en viennent-ils à considérer les anticorps comme les témoins et non point la cause de l'immunité. Et inversement, la présence d'anticorps peut être démontrée dans bien des cas indépendants de toute immunité; par exemple dans la fièvre typhoïde. » En outre, la réalité des anticorps en tant que substance est loin d'être établie. Bordet pour expliquer que, malgré toutes ces contradictions, la théorie de la spécificité subordonnée au complexe antigène-anticorps soit toujours admise, dit : « Mais il faut bien reconnaître qu'aucune autre explication possible n'a été formulée. La spécificité reste un mystère ». Cette théorie de l'allergie basée sur la réaction antigène-anticorps n'est donc admise que faute de mieux et il ne semble pas que ce soit là une raison pour la considérer comme exacte.

La conception américaine de l'allergie fonction des réactions cutanées, outre qu'elle prête à la critique précédente, est très discutable d'un autre point de vue. Elle part en effet d'une hypothèse non démontrée supposant que la sensibilisation de la peau est absolument parallèle à celle de tout l'organisme. Or, rien n'est moins sûr, et un sujet asthmatique par exemple, s'il est particulièrement sensibilisé au niveau de ses poumons ne l'est pas nécessairement au niveau de sa peau et inversement.

En outre, les tests cutanés ne sont pas d'une fidélité absolue et peuvent même être négatifs alors que la peau elle-même est sensibilisée ; cela s'explique facilement par le fait que dans l'idiosyncrasie, par exemple, les anticorps font défaut. Nous donnerons plus loin des arguments sur ce point si important.

La définition de Tzanck, qui insiste bien sur les modifications, sur l'adaptation de l'organisme au germe infectant est celle qui tient le mieux compte des faits établis, celle qui évoque le plus clairement la lutte de l'agresseur et du sujet attaqué.

Mais cette définition est-elle acceptable pour l'« allergie » dont il est tellement question aujourd'hui ? Nous ne le croyons pas. Elle ne concerne que des attaques par agents microbiens, et « le terme d'allergie doit être suivi du nom du germe en cause ». Que devient alors « l'allergie » au froid, aux agents physiques ? Pour ne pas créer de confusion et s'en tenir aux faits constatés, il semble qu'il faille abandonner le terme d' « allergie », pour celui d' « intolérance ». Nous allons essayer d'expliquer pourquoi.

Ce terme fait partie de la longue série de ceux souvent employés comme synonymes d' « allergie », tels que sursensibilité, hypersensibilité, sensibilisation, colloïdoclasie, anaphylaxie, choc anaphylactique, réaction. Il est, de tous ceux-là, celui qui traduit le mieux les phénomènes cliniques, tout en ne préjugeant pas du mécanisme intime de ces manifestations que nous connaissons mal. « C'est, dit encore Tzank, un processus biologique réactionnel en présence d'un facteur (réactogène) capable de modifier son équilibre, avant même qu'il soit en état de nuire. Ce processus essentiellement défensif peut dépasser son but et donner des accidents, généraux ou locaux, innés ou acquis, qui traduisent l'hypersensibilité de l'organisme et peuvent être évités par la désensibilisation ».

Cette définition tient compte des faits suivants :

— Certains états morbides (les intoxications) sont

inévitables pour une dose donnée : ce sont les accidents communs. Les autres ne surviennent que chez des sujets prédisposés et ne peuvent être obtenus à coup sûr : ce sont les accidents personnels.

— Tout poison donne à forte dose des accidents communs, à faible dose, des accidents personnels.

— Les accidents communs, d'autre part, portent la marque de la cause et sont proportionnels à elle. Les accidents personnels portent la marque du sujet (les réactions sont disproportionnées par rapport à la dose de substance agissante).

— En plus des poisons, ces phénomènes personnels peuvent être provoqués par les médicaments, les aliments, les poussières, les agents physiques.

— Les accidents personnels sont le plus souvent fluxionnaires, résolutifs spontanément, et ne déterminent en général pas de séquelles malgré la gravité parfois très grande des accidents. Un œdème de la glotte peut être mortel, et d'autre part une altération rénale peut aboutir à une néphrite).

— Ils peuvent être évités par une désensibilisation.

— Ces accidents enfin, ne semblent pas toujours être spécifiques.

L'idée essentielle qui domine cette définition est, clairement, de différencier l'intolérance de l'intoxication, à laquelle elle se surajoute d'ailleurs parfois. Nous verrons tout à l'heure quels sont les mécanismes qu'on lui attribue, mais ce qu'il faut surtout remarquer, c'est qu'alors que l'intoxication dépend de la cause et que l'organisme y est passif, l'intoléance, elle, est une manifestation active des cellules ou des tissus. « Le jeu entre l'entrée de la substance hétérogène d'une part et le mode réactionnel de l'organisme d'autre part, constitue la raison de l'état de santé ou de maladie », comme le dit N. Fiessinger. « C'est une propriété biologique qui permet à l'organisme de répondre de façon identique à des sommations diverses, et de façons différentes à une même sommation ». Le terme, la notion, l'idée d'intolé-

rance veulent évoquer avant tout la propriété qu'ont les êtres ou les tissus de traduire et de défendre de façon plus ou moins vive leur personnalité, soit par eux-mêmes, soit grâce à des acquisitions antérieures ; il y a donc mise en jeu de la « mémoire » biologique et on retrouve là la notion des souvenirs humoraux de Ch. Richet. Ce phénomène vital est extrêmement vaste et on peut en décrire de multiples modalités :

1° L'intolérance tout d'abord est diverse selon les tissus; elle peut intéresser :

a) les appareils régulateurs de l'organisme ; elle provoque alors la fièvre, le choc, le collapsus. C'est ce que bien des auteurs appellent « choc » ou « manifestations humorales » ;

b) des organes variables: la peau, les reins, l'appareil digestif, le foie, les articulations, les poumons, le système nerveux, le sang, les organes des sens, les muqueuses respiratoires enfin. Les manifestations ont alors des caractères communs et des caractères particuliers.

On peut aussi distinguer les perturbations générales telles que l'urticaire, les rashs, et les perturbations strictement tissulaires, telles que les néphrites d'intolérance. Les tests cutanés seraient, toujours selon Tzanck, positifs dans le premier cas, négatifs dans le deuxième.

2° L'intolérance, d'autre part, peut être soit acquise, soit innée ou congénitale : c'est l'idiosyncrasie.

3° Il y a des intolérances spécifiques, des intolérances multiples, des intolérances aspécifiques. L'intolérance spécifique est la sensibilisation à un seul agent (l'idiosyncrasie l'est). L'intolérance aspécifique est indépendante des sommations extérieures ; c'est l'intolérance essentielle.

4° Il faut encore distinguer les intolérances pures et les intolérances complexes. Dans les intolérances pures, le seul processus pathologique est la réaction d'intolérance (les intolérances alimentaires sont souvent pures). Dans les intolérances complexes, au contraire, la dys-

trophie — c'est-à-dire la constitution du sol sur lequel se déroule le processus morbide — peut jouer un rôle d'épine irritative, de cause d'appel fixant la réaction. D'autre part, l'agent nocif externe peut léser les tissus indépendamment de toute réaction. Il y a donc un mélange de réaction et de lésion où il est difficile de distinguer la part qui revient à chacun de ces processus.

5° L'intolérance peut être provocable ou non. L'anaphylaxie, qui est une intolérance acquise, s'obtient expérimentalement presque à coup sûr (bien que N. Fiessinger ait dit que « ne s'anaphylactise pas qui veut »). L'idiosyncrasie, intolérance congénitale, elle, ne peut être créée.

6° Une étude complète des diverses modalités de l'intolérance amène enfin à classer, à côté des intolérances individuelles, personnelles, les intolérances collectives où les agents réactogènes provoquent chez tous les individus d'une même espèce une réaction identique.

Telle est la notion d'intolérance proposée par Tzanck; elle donne son sens véritable au problème du terrain qui devient un élément vital, capable d'intervenir activement dans les maladies et leur guérison. Elle paraît mériter d'être adoptée de façon plus générale qu'elle ne l'est actuellement, car elle est parfaitement définie, au contraire de celle de l'allergie qui ne l'est plus du tout dans l'usage qu'on en fait actuellement. Le seul mérite de ce mot est d'être utilisé couramment et nous admettons que ce soit le plus souvent pour désigner ce que nous nommons intolérance. On l'entend sous son sens de « réaction autre ». Mais ce sens est beaucoup trop vague et le terme serait valable pour toutes les manifestations de la vie. Et pourquoi ne pas appeler les choses par leur nom ? Pourquoi ne pas laisser à l'allergie ce qui est véritablement de l'allergie, comme l'allergie tuberculeuse et l'allergie syphilitique par exemple, et ne pas appeler intolérance ces multiples phénomènes, témoins de la lutte de l'organisme contre des agents agresseurs, dont nous ne préjugeons

pas du mécanisme mal connu par ce terme si évocateur par ailleurs ?

Il nous reste à préciser le sens des synonymes ou pseudosynonymes de l'intolérance que nous avons énumérés plus haut et à dire pourquoi ils ne nous paraissent pas pouvoir être préférés au terme d'intolérance ; nous donnerons aussi la définition de quelques autres termes dont la signification est souvent déformée et que nous emploierons fréquemment au cours de ce travail.

1° L'Anaphylaxie.

Elle est souvent confondue à tort avec l'allergie ou avec l'intolérance. On attribue en effet à l'anaphylaxie des phénomènes disparates alors que ses modalités sont parfaitement définies.

Rappelons que l'anaphylaxie, qui signifie phénomène inverse de la protection, fut découverte par Ch. Richet et Portier, en 1903, au cours d'expériences sur le poison des actinies. Elle est provoquée par l'introduction en très petites quantités dans l'organisme, après une effraction antérieure, de substances de nature le plus souvent protéique, qui étaient jusqu'alors bien tolérées. Ch. Richet avait donné les règles suivantes, très précises, permettant de reconnaître les phénomènes anaphylactiques :

— il existe un temps d'incubation avant l'apparition des phénomènes cliniques;

— les accidents sont brusques en général ;

— le réactogène n'est pas forcément toxique;

— les doses déchainantes sont minimes;

— l'anaphylaxie est spécifique;

— la brutalité de la réaction dépend du mode d'introduction du réactogène;

— les accidents sont transmissibles par le sérum du sujet malade.

Pour Ch. Richet, le mécanisme de ces accidents s'explique par la formation d'une substance toxique, l'apotoxine.

Pasteur Vallery-Radot donne de l'anaphylaxie la série des critères suivants :

— Critère clinique : un syndrome anaphylactique est une « crise survenant chez un sujet sensibilisé à un antigène lorsque le sujet est en contact avec l'antigène, même si celui-ci est en quantité infinitésimale. Cette crise dure un temps limité, sans laisser de séquelles. Elle réapparaît chaque fois que l'organisme est en contact, dans les mêmes conditions, avec l'antigène. Elle ne se produit pas chez d'autres sujets soumis aux mêmes conditions antigéniques ».

— Critère biologique :

1° Des cuti-réactions pratiquées avec l'antigène doivent être positives (encore ces cuti-réactions peuvent-elles être parfois négatives, si la sensibilité cutanée est absente).

2° L'épreuve d'anaphylaxie passive de Prausnitz-Kutsner doit aussi être positive. C'est le meilleur critère.

— Critère thérapeutique :

1° Les crises doivent disparaître avec la suppression de l'agent incriminé (à condition que les cuti-réactions avec cet agent aient été positives).

2° L'action de la sképtophylaxie spécifique et de la désensibilisation spécifique est aussi un bon critère.

L'auteur insiste surtout sur le critère clinique et souligne comme principes fondamentaux de l'anaphylaxie:

— la sensibilisation à un antigène, dont la pénétration est variable;

— la sensibilisation en une ou plusieurs fois (cette sensibilisation est réalisée expérimentalement presque à coup sûr chez l'animal, plus difficilement chez l'homme. Nous avons déjà vu d'ailleurs que les opinions sont partagées à ce sujet, et que selon Fiessinger, « ne s'anaphylactise pas qui veut ». Nous aurons l'occasion de revenir sur cette question plus loin);

— enfin, la présence d'anticorps vis-à-vis des antigènes.

L'anaphylaxie semble donc très proche de l'intolérance telle que la définit Tzanck. Les diverses manifestations cliniques de la sursensibilité et la spécificité de l'anaphylaxie ne lui appartiennent pas en propre, dit cet auteur, mais se confondent avec des propriétés infiniment générales de toute matière vivante : l'irritabilité cellulaire et la mémoire biologique. L'intolérance aussi participe de ces propriétés.

Mais ce qui appartient en propre à l'anaphylaxie ce sont les deux conditions suivantes :

« 1° La nécessité d'introduire par effraction dans le milieu intérieur la substance nocive : un animal anaphylactisé au blanc d'œuf peut en effet ingérer sans dommage des quantités massives de cette substance. »

« 2° La chronologie du phénomène, qui exige une injection préparante, un intervalle libre, et une injection déchainante ; cette dernière a la signification d'un test révélateur d'une hypersensibilité acquise ».

L'anaphylaxie n'est donc qu'un cas particulier du phénomène général qu'est l'intolérance ; toute anaphylaxie est nécessairement de l'intolérance, mais toute intolérance n'est pas forcément anaphylactique. L'anaphylaxie alimentaire clinique par exemple, semble être imputable à une effraction à travers les voies naturelles et on ne peut l'assimiler à l'intolérance digestive dérivant de l'hypersensibilité propre du tractus intestinal, puisque, nous l'avons vu, un animal anaphylactisé au blanc d'œuf peut ingérer sans danger de grosses quantités de cette substance, alors qu'un animal intolérant ne le pourra pas. Il est probable que dans l'anaphylaxie alimentaire clinique, l'effraction nécessaire a lieu grâce à un état anormal de la muqueuse intestinale qui laisse passer les substances nuisibles ou à une insuffisance hépatique. L'intolérance en outre ne réclame pas une chronologie spéciale et peut se manifester au premier contact du réactogène.

Pour Tzanck, l'anaphylaxie est l'intolérance acquise par pénétration de la substance nocive dans le milieu

intérieur ; elle comprend l'anaphylaxie expérimentale, intolérance provoquée au laboratoire et l'anaphylaxie clinique, intolérance acquise en pathologie humaine par effraction préparante.

L'intolérance englobe donc l'anaphylaxie.

2° L'idiosyncrasie :

C'est un terme ancien qui, nous l'avons vu, désigne « une intolérance ou hypersensibilité individuelle innée: elle est le plus souvent tissulaire », et souvent spécifique.

3° Sursensibilité, hypersensibilité, sensibilisation, réaction :

Ces termes sont sensiblement synonymes d'intolérance. Mais ils pourraient aussi bien s'appliquer à des phénomènes physiques et chimiques qu'à des phénomènes biologiques. Or, nous avons insisté sur le fait que l'intolérance est une manifestation active, une lutte. Sensibilité peut s'appliquer à un phénomène passif. Nous lui préférons donc le terme d'intolérance en précisant que celle-ci comporte une hypersensibilité vivante de l'organisme, comme le dit la définition que nous avons donnée. « Une plaque photographique peut être hypersensible, mais un tissu vivant est intolérant ». (Tzanck).

4° La colloïdoclasie :

Le terme de colloïdoclasie, dit Tzanck, a été introduite par Widal et s'applique à un processus à la fois humoral, cellulaire, sympathique et endocrinien, dont ce génial auteur a, avec ses collaborateurs, décelé et précisé les manifestations que révèlent la clinique et le laboratoire. (Rappelons que les principales manifestations cliniques attribuées à la colloïdoclasie par Widal et ses élèves, sont le choc anaphylactique, la maladie du sérum et en général toutes les manifestaions anaphylactiques; les troubles humoraux de la colloïdoclasie constituent la crise hémoclasique ou colloïdoclasique de Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain ; elle se manifeste par les troubles suivants : chute de la tension artérielle, leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire,

diminution du nombre des hématolastes, augmentation de la coagulabilité du sang, rutilence du sang veineux et diminution brusque de l'indice réfractométrique du sérum).

Ayant constaté que les phénomènes de colloïdoclasie apparaissent non seulement au cours du choc, mais encore chez certains individus à l'occasion d'influences physiques, d'efforts ou d'émotions, ou lors de l'ingestion à jeun d'un verre de lait (épreuve de WIDAL) par exemple, WIDAL a été amené à supposer chez ces sujets l'existence d'une « diathèse colloïdoclasique ». Pour lui la colloïdoclasie est un processus non d'ordre chimique, mais d'ordre physique et consisterait en une rupture de l'équilibre colloïdal des humeurs, particulièrement fragile chez certains sujets.

« L'intolérance et la colloïdoclasie constituent probablement deux aspects différents d'un seul et même phénomène distinct de l'intoxication. C'est en quelque sorte une « essence morbide » particulière, un chapitre à part, qui englobe de nombreux faits biologiques, comme l'anaphylaxie, l'idiosyncrasie, les accidents humoraux, les déséquilibres végétatifs ou endocriniens », dit encore TZANCK.

En somme, le terme de colloïdoclasie pourrait être un véritable synonyme d'intolérance, un synonyme qui évoquerait aussitôt le mécanisme de ces phénomènes. Mais justement, ce terme préjuge trop de la pathogénie et de l'existence d'un substratum matériel, en particulier, « car rien ne prouve que les accidents observés soient subordonnés aux déséquilibres colloïdaux et qu'inversement ces déséquilibres n'existent point en dehors de ces accidents ».

En outre, la colloïdoclasie a un caractère trop physique et n'évoque pas l'allure biologique du phénomène.

5° La floculation :

La floculation, elle, a un caractère plus physique encore, uniquement physique même et doit être rejetée pour cette raison. Elle correspond en effet « à la préci-

pitation des micelles colloïdes d'un sol, lors de sa transformation en gel. Cette précipitation tient non pas à une essence morbide particulière mais à l'état physique des substances albuminoïdes. » (Tzanck).

C'est Besredka qui avait été amené à se demander si la rupture d'équilibre des colloïdes du sérum n'expliquait pas mieux que l'intoxication les phénomènes de choc. On pouvait aussi supposer que la production de floculats, secondaire à cette rupture d'équilibre, était à l'origine d'embolies capillaires, celles-ci déterminant à leur tour la symptomatologie de l'anaphylaxie.

Cette théorie a été reprise ensuite par Kopakchewsky, puis surtout par Lumière, qui la défendit âprement.

Widal s'opposa à cette conception, qui subordonnait tout au choc humoral, négligeait l'anaphylaxie locale et l'hypersensibilité en général (que n'explique pas l'hypothèse de la floculation humorale) et enfin, oubliait que le torrent circulatoire charrie des masses de globules sanguins beaucoup plus importantes que les floculats micellaires, et il adopta le terme volontairement vague de colloïdoclasie dont nous venons de parler, pour ne pas subordonner les phénomènes étudiés à la floculation humorale ; celle-ci dépend en effet non pas d'une « essence morbide » particulière mais uniquement de la nature des albumines du sérum, et elle peut se voir au cours de processus multiples qui n'ont rien de commun avec l'intolérance (lors d'une intoxication par exemple).

6° Le choc :

Le choc, qui est l'ensemble des phénomènes traduisant des manifestations réactionnelles des appareils régulateurs de l'organisme ne peut être un synonyme de l'intolérance. Il n'en est qu'une modalité, de même que l'anaphylactie. Il désigne uniquement des phénomènes brutaux, soudains. La crise anaphylactique serait un type clinique bien défini du choc humoral et c'est elle que l'on a souvent en vue lorsqu'on parle de choc. Les phénomènes du choc humoral étaient d'ailleurs connus

avant l'anaphylaxie et on les englobait alors dans le terme de « choc protéique ». Ils ne sont donc pas subordonnés à l'anaphylaxie et traduisent seulement l'hypersensibilité humorale. (Tzanck).

En outre, à côté du choc anaphylactique, existent d'autres types de chocs, tels que le choc traumatique, hémorragique etc., tout à fait différents.

7° Signalons encore trois expressions employées dans le sens d'intolérance : ce sont les phénomènes fluxionnaires de Vernieuwe;

— les maladies constitutionnelles, d'Albrecht ;

— la diathèse exudative.

Elles ne sont pratiquement pas utilisées.

Nous rappelons enfin la définition de trois termes dont nous userons fréquemment — toujours d'après Tzanck :

a) un réactogène « est une substance provoquant l'hypersensibilité d'un organisme ». Parmi les réactogènes, on compte certains aliments, certains poisons à dose infratoxique, certains médicaments, certains agents physiques qui provoquent des réactions soit individuelles, soit collectives. Ils agissent en général à des doses minimes et la réaction est disproportionnée à la cause, car l'organisme les subit activement. L'immunité les transforme en aliments, c'est-à-dire les rend assimilables; l'intolérance consiste en une réaction inverse, vis-à-vis de ces substances tolérées par d'autres sujets;

b) « un antigène est un réactogène capable de faire naître des modifications humorales ou anticorps »;

c) « la désensibilisation vise, par des voies diverses, à éviter les manifestations morbides de l'hypersensibilité organique ou intolérance ».

*
**

Pour conclure cette question importante de la terminologie — dont, dernièrement encore, à l'Académie de Médecine, M. Moreno regrettait qu'elle fut si confuse, en

souhaitant qu'un Congrès international la fixât — nous dirons que peu importe au fond le nom que l'on donne à ce que nous nommons intolérance ; qu'on l'appelle effectivement intolérance, ou bien réaction, idiosyncrasie, sursensibilité, hypersensibilité, colloïdoclasie, allergie, l'essentiel est de choisir une fois pour toutes un terme approprié et strictement défini. Mais il faut s'attacher comme le dit Tzanck, à donner à un seul fait un seul nom, et veiller à ce que ce nom n'exprime que ce fait. Le nom qui répond le mieux à cette définition semble bien être celui d'intolérance.

ETIOLOGIE, PATHOGENIE

Le mécanisme de l'intolérance est encore imprécis. Si on le connaissait, l'asthme, le coryza spasmodique, et les autres manifestations de l'intolérance seraient probablement bien près d'être guéris.

Passer en revue les diverses explications proposées par les principaux auteurs qui se sont attachés à l'étude de cette question ferait parcourir toutes les étapes de la médecine moderne, tant la notion d'intolérance est répandue. Nous nous contenterons de rappeler rapidement les principales théories.

— Tout d'abord celle de Charles Richet, limitée à l'anaphylaxie — pendant longtemps en effet, c'est à elle seule que l'on s'attacha, les autres intolérances étant plus ou moins abandonnées au domaine de l'intoxication. L'hypothèse de Ch. Richet est la suivante :

L'antigène qui a pénétré dans l'organisme et dans le courant circulatoire provoque la formation d'un corps appelé toxogénine. L'antigène, non toxique, se combinant avec la toxogénine, toxique, fait apparaître l'apotoxine toxique aussi, qui, elle, déclenche les phénomènes d'anaphylaxie.

Antigène + Toxogénine = Apotoxine.

— Friedberger a échafaudé ensuite une théorie un peu différente où l'antigène ayant provoqué la naissance d'anticorps s'unit à celui-ci et à l'alexine pour donner l'anaphylotoxine.

Antigène + Anticorps + Alexine = Anaphylotoxine.

— Citons aussi rapidement la théorie des coagulines et des lysines de Ch. Nicolle, et celle des sensibilisines de Besredka. Que valent ces hypothèses ?

Celle de Ch. Richet table essentiellement sur des phénomènes toxiques, mais encore faudrait-il trouver le corps toxique, l'apotoxine, et on n'y est jamais parvenu.

La théorie de Friedberger fait appel à des notions d'immunologie, mais le résultat de la réaction serait

aussi un toxique, l'anaphylatoxine ; il n'a jamais été possible de mettre davantage en évidence l'anaphylotoxine que la toxogénine.

Ces deux explications qui avaient rallié d'emblée tous les suffrages dès leur apparition ont donc dû être abandonnées. Elles ne faisaient d'ailleurs que déplacer le problème et il eut fallu ensuite trouver le mode d'action de ces toxiques. Lumière les critique sévèrement et cite Le Dantec qui avait déjà jugé les « Phénoménines » en s'élevant contre cette coutume des biologistes de prendre pour des substances les propriétés des corps.

Besredka, au contraire, en 1907, abandonna ces hypothèses faisant appel à des phénomènes toxiques et ces « poisons hypothétiques » et proposa une théorie nouvelle. Il pensa, comme nous l'avons déjà dit, que le choc anaphylactique pouvait s'expliquer par la rupture brusque des équilibres colloïdaux des humeurs. « Par une conception un peu simpliste », dit Tzanck, il en arriva à accuser dans tous les phénomènes observés la production de floculats qui provoqueraient les embolies capillaires responsables de l'anaphylaxie.

En même temps, cette hypothèse physique et non plus toxique fut avancée par Kopachewsky qui, lui, rendait responsable des floculations les brusques modifications de la tension superficielle du sérum.

Enfin, Lumière, dans des expériences célèbres à leur époque, reprit cette même théorie. En outre, il indiquait le rôle du système neuro-végétatif dans la production de l'anaphylaxie et s'opposait formellement à la conception toxique : « Lorsqu'une protéine antigenique, étrangère à un animal, écrivait-il, vient à imprégner son organisme, les humeurs de cet animal acquièrent une propriété nouvelle, qui semble spécifique : ses humeurs et son sérum, précipitent, floculent, quand on les ajoute à la substance étrangère qui l'avait sensibilisé, alors qu'avant l'imprégnation, le mélange antigène-sérum subsistait sans changement de sa transparence. Quand, après cette sensibilisation, l'antigène vient à être intro-

duit expérimentalement ou accidentellement dans la circulation d'une façon subite, la floculation qui prend brusquement naissance vient exercer une action irritative sur les terminaisons nerveuses endo-vasculaires du système sympathique. Comme l'équilibre des fonctions de la vie organo-végétative est sous le commandement du sympathique, on conçoit que l'excitation soudaine qu'il reçoit des floculats au niveau de ses terminaisons endo-vasculaires se transmette au système tout entier pour occasionner la crise anaphylactique, c'est-à-dire le bouleversement de cet équilibre fonctionnel. Toutes les particularités singulières des chocs, essentiellement distinctes de celles qui caractérisent les intoxications quelles qu'elles soient, s'expliquent de façon complète par ce mécanisme. La raison des traitements qu'on oppose à l'anaphylaxie aiguë s'accorde encore en tous points avec notre théorie du choc. Aucun fait n'a pu jusqu'ici être opposé à cette conception. Nous la considérons donc comme valable ». Et Lumière publiait des microphotographies de floculats et reproduisait les symptômes du choc anaphylactique en injectant dans la circulation des poudres inertes. Il est vrai que d'autres auteurs ne pouvaient reproduire cette expérience.

Mais, nous l'avons vu plus haut, cette théorie est critiquable en ce sens qu'elle oublie que le torrent circulatoire véhicule des masses de globules sanguins beaucoup plus considérables que les floculats. En outre, elle tient uniquement compte du choc humoral et n'explique pas l'anaphylaxie locale par exemple (phénomène d'Arthus).

Aussi Widal et son école, dès 1913, s'opposait-il à cette hypothèse de floculation et proposait le terme beaucoup plus vague de colloïdoclasie, faisant ainsi une part non seulement aux modifications colloïdales des humeurs, mais aussi à celles des tissus. Ainsi élargissait-il le domaine de l'anaphylaxie et, avec Abrami et Brissaud, rattachait-il à la colloïdoclasie un grand nombre de syndromes morbides congénitaux ou acquis. Le

choc n'apparaissait plus que comme une modalité de l'anaphylaxie, et on savait qu'il pouvait être atténué ou même passer inaperçu, décelable seulement par la crise hémoclasique ; et on rapprochait de l'anaphylaxie des manifestations telles que l'urticaire, l'eczéma, l'asthme, etc... Cependant, si Widal se refusait à voir dans l'anaphylaxie un processus d'intoxication, par contre il concluait « qu'il est impossible, pour expliquer les accidents de choc, d'invoquer autre chose qu'un processus physique ».(XV[e] Congrès de Médecine : Widal, Abrami et Brissaud).

Nous avons dit déjà combien cette manière d'envisager l'anaphylaxie sous un jour physique est erronée, combien elle donne à ces phénomènes vitaux une allure passive, automatique presque, alors qu'au contraire ce sont des phénomènes essentiellement actifs. En outre, s'il n'a pas été possible à d'autres qu'à Lumière de reproduire l'anaphylaxie par l'injection de poudres inertes dans la circulation, il n'a pas été prouvé davantage que les accidents observés soient subordonnés aux déséquilibres colloïdaux et qu'inversement, ces déséquilibres n'existent point en dehors de ces accidents. La crise hémoclasique a pu être constatée à maintes et maintes reprises par de nombreux auteurs, au cours de manifestations anaphylactiques — c'est grâce à elle que J. Lermoyez rattacha à une même pathogénie tous les coryzas spasmodiques, aussi bien périodiques qu'apériodiques — ; il est cependant probable qu'elle n'est pas la cause mais au contraire la conséquence de l'anaphylaxie, ainsi que l'a prétendu le premier M. Vernet. La découverte de la colloïdoclasie et de sa manifestation essentielle, la crise hémoclasique, n'a pas donné la clé de l'anaphylaxie ; elle n'a fait elle aussi que déplacer le problème.

Ces hypothèses physiques ont cependant eu un mérite, celui de faire naître, à la suite des travaux de Besredka, les diverses techniques d'antianaphylaxie et ce mérite n'est pas minime quand on connaît le nombre de succès

dont peut se prévaloir cette méthode. Ce résultat s'explique aisément lorsqu'on sait que ces méthodes d'anti-anaphylaxie ne suppriment pas l'intolérance du sujet, mais habitent l'organisme à cette intolérance en provoquant des petits chocs. Ces succès thérapeutiques ne prouvent donc pas la justesse de ces théories, ils montrent seulement qu'on avait bien décelé l'étiologie, mais non pas le mécanisme de l'intolérance.

Le problème restait donc entier ou presque.

En admettant que la théorie toxique, que la théorie des floculats ou de la colloïdoclasie aient été exactes, un point essentiel restait cependant à éclaircir : pourquoi certains sujets faisaient-ils des crises d'anaphylaxie, alors que d'autres dans les mêmes conditions, n'en faisaient pas ? Pourquoi dans l'organisme de certains sujets se serait-il produit une toxogénine, une anaphylotoxine, des floculats, un choc hémoclasique, au contact d'un réactogène, et pas chez d'autres ? Ce pourquoi, c'est toute l'intolérance, et il restait à expliquer comment ces sujets sont ou deviennent intolérants.

Un grand pas fut fait lorsqu'on mit en évidence le rôle important du terrain dans les malades par intolérance. On rechercha la part respective du système neuro-végétatif, des glandes endocrines (L. Levy). Ainsi on aboutit à une résurrection des anciennes diathèses, en particulier de celle de l'arthritisme dont on fit la diathèse de sensibilisation (Gallup). Par la suite, les auteurs insistèrent de plus en plus sur le rôle du terrain, du système neuro-endocrinien en particulier. En étudiant les travaux de Lumière, par exemple, on constate que déjà cet auteur attribuait un rôle au système sympathique, mais seulement un rôle secondaire. M. Vernet, au contraire, lui donna le rôle principal. Il divisait en effet le système neuro-végétatif en système sympathique, moteur ou vaso-moteur et en système vague comprenant le trijumeau, le pneumogastrique et le nerf hypogastrique, ce système étant essentiellement sensitif (et partiellement moteur par le filet moteur du trijumeau et le

filet spinal du pneumogastrique) ; à l'origine de la sensibilisation anaphylactique, il y a, disait-il, une altération du système vague, sensitif, due à des causes diverses (telles que le froid, les maladies infectieuses — comme la syphilis — ou les intoxications). Sur cette sensibilité altérée, des causes qui n'agiraient pas sur d'autres sujets, telles que les protéines et les réactogènes en général, provoquent une excitation qui se traduit par une réponse du sympathique moteur. Celui-ci provoque alors le choc anaphylactique avec tous ses symptômes (dont le choc colloïdoclasique qui devient ainsi une conséquence et non une cause de l'intolérance, comme nous le disions plus haut). « L'état d'excitabilité des muqueuses dans le coryza spasmodique et l'asthme, disait cet auteur, est considéré à tort comme résultant de l'idiosyncrasie ou de l'état humoral anaphylactique », et « l'altération fonctionnelle du système sensitif organique (vague) est la cause de l'anaphylaxie, et non sa conséquence ». C'est cette altération qui est la base du terrain dit arthritique.

Telle est la véritable nature de la sensibilisation anaphylactique pour M. Vernet.

Cette altération de la sensibilité organique, précisait-il, en outre, est une hyposensibilité, ce qui d'ailleurs paraît assez surprenant ; mais sur ce fond d'hypoexcitabilité, les actions déclenchantes habituelles (le froid, les protéines, etc...) provoquent une brusque hyperexcitabilité qui entraîne une réponse motrice et vaso-motrice sympathique : c'est le choc, avec tous ses symptômes cliniques et humoraux.

Cause déclenchante
↓
système vague
altéré
↓
sympathique → réponse motrice et vaso-motrice
= choc.

Quant au rôle des glandes endocrines, M. Vernet le

concevait ainsi : leur fonctionnement dépend entièrement du sympathique, lui-même réglé par le système vague; toute altération de celui-ci retentit ainsi sur les glandes endocrines. En retour, celles-ci agissent sur le système neuro-végétatif et perpétuent la cause de leur dérèglement; c'est un cercle vicieux. De même, les actions humorales provoquées par le sympathique (la crise hémoclasique par exemple) à la suite d'incitations sensibles du vague, agissent sur celui-ci par choc en retour.

L'exactitude de toutes ces hypothèses, en particulier de celle de l'hypoexcitabilité du système vague devenant ensuite hyperexitable sous l'influence de certaines substances, semble prouvée par les résultats thérapeutiques obtenus par l'auteur; il préconisait l'emploi du jaborandi, qui excite la sensibilité organique ; ce médicament s'adressant à l'altération permanente, non à l'accès, provoquerait un retour progressif de la sensibilité normale du vague. De même, la pratique des petits chocs répétés amènerait le restitudio ad integrum. Enfin le traitement des causes premières de l'altération du vague, telle que la syphilis, donnerait aussi des résultats.

Nous ne rappellerons pas tous les travaux qui, par la suite, invoquèrent le rôle du système neuro-endocrinien. Peu après M. Vernet, F. Claude, dans un ouvrage paru sur l'asthme en 1926, constatait aussi qu'il existe, à côté des facteurs déterminants, un terrain spécial indispensable pour expliquer le rôle de ces facteurs. C'est dans l'étude de ce terrain, appelé alors instabilité vago-sympathique et humorale, ancienne hérédité arthritique, écrivait l'auteur, et dans l'étude des facteurs capables de le préparer héréditairement et de le modifier par la suite, qu'on peut seulement s'attendre à trouver la solution du problème de l'asthme. De multiples auteurs encore, attribuèrent au système neuro-endocrinien un rôle plus ou moins essentiel; citons J. Lermoyez, Pasteur Vallery-Radot, Fiessinger, Hautant, etc... L. Bory

invoquant le rôle du système nerveux de la vie organique, avance même des idées assez curieuses; pour lui, l'intolérance cutanée serait due à « un arc réflexe cutané en tension anormale». Le système neuro-végétatif agirait en fin de compte comme « un condensateur trop chargé d'électricité qui éclaterait en se déchargeant, provoquant ainsi les lésions d'urticaire ». Heim accuse, en même temps qu'une hypersensibilité des cellules aux excitations vaguales, une baisse du seuil d'excitation des noyaux centraux du parasympathique. Le plus souvent d'ailleurs, ces auteurs font de l'altération neuro-endocrinienne un facteur prédisposant et non essentiel, et ils se demandent si le trouble neuro-végétatif est la cause du dérèglement humoral ou sa conséquence, par suite de l'irritation des terminaisans nerveuses dans l'endothélium vasculaire.

On admet généralement, enfin, qu'au mauvais fonctionnement de l'appareil digestif et du foie en particulier, contribue à la création du terrain de l'intolérance. Il est probable, en effet, qu'une muqueuse intestinale altérée et surtout qu'un foie insuffisant laissent passer dans la circulation des molécules de protéines étrangères incomplètement désintégrées, qui jouent alors le rôle de réactogène. Peut-être ce mauvais fonctionnement du foie est-il d'ailleurs lui-même dû au dérèglement du système neuro-végétatif, qui joue un rôle important dans la fonction antixénique. L'expérience de Letterer et Bogendorfer semble le prouver; ces deux auteurs ont, en effet, constaté qu'après énervation du foie, son système réthiculo-endothélial ne fixe plus le bleu trypan. Ainsi passeraient dans la circulation des réactogènes.

Actuellement, alors que l'anaphylaxie seule n'est plus en jeu, mais toute l'intolérance — l' « allergie », dit-on — il semble qu'un grand nombre de chercheurs oublient un peu le rôle du terrain pour revenir aux théories immunologiques et toxiques. Beaucoup admettent en effet avec Landsteiner que « certains aliments et médicaments

se combinent dans l'organisme avec les protéines normales du sang pour engendrer une nouvelle protéine, l'allergène agissant comme substance étrangère ». Les allergènes — disons les réactogènes — de contact, feraient aussi naître au niveau de la peau une protéine étrangère, qui sensibiliserait l'individu à ce niveau. Sir Henry Dale et Laidlaw, en 1910, puis sir Thomas Lewis, soutinrent que le dérivé protidique sensibilisateur du sang humain devait être l'histamine. En 1938, enfin, Ch. F. Code mit en évidence l'histamine dans le sang des personnes en état de choc anaphylactique.

L'histamine est une amine du groupe des immidasols la B — immidazol-éthyl-amine. Dans l'organisme, elle est détruite par l'histaminase. L'acide correspondant est l'histidine, qui n'a aucune action. L'histamine provoque la sécrétion glandulaire, la contraction des fibres musculaires lisses des viscères et des artérioles, la dilatation des capillaires et l'augmentation de leur perméabilité, avec en conséquence, chute de la tension artérielle et œdème. Le fait commun à toutes ces actions est qu'elles ne sont pas inhibées par une dose d'atropine qui inhibe les actions analogues de l'acétylcholine et des autres agents parasympathicomimétiques.

Une hypothèse peu différente est proposée par P. Nolf et Adant; ces auteurs pensent que « le choc anaphylactique est réduit à n'être qu'une réaction beaucoup plus générale par laquelle l'endothélium vasculaire s'empare des matériaux étrangers introduits dans l'appareil circulatoire, qui sont capables de troubler l'équilibre colloïdal du plasma, afin de les éliminer, de les détruire ou de les assimiler. Lorsque ces matériaux sont de nature antigénique, leur assimilation par l'endothélium donne lieu à la production d'un anticorps dont la présence dans les humeurs et dans l'intimité de l'endothélium augmente l'affinité de celui-ci pour l'antigène et crée l'état d'anaphylaxie ». Cet anticorps serait l'histamine, dont la libération provoque un choc identique au choc anaphylactique, soit dilatation des capillaires, etc...

Fiessinger et Gadjos ont trouvé dans l'asthme, le coryza spasmodique, l'urticaire, une augmentation de l'histaminémie ; ces maladies sont d'ailleurs améliorées par le traitement anti-histaminique, ce qu'ils considèrent comme une preuve du rôle de l'histamine dans la genèse de ces maladies.

Mc Laurin admet aussi que c'est la libération d'histamine qui provoque le choc anaphylactique et les phénomènes d'intolérance, mais chez un sujet hypersensible, ajoute-t-il. Que faut-il entendre par là ? En tous cas, il propose comme traitement la désensibilisation à l'histamine par l'azoprotéinate d'histamine.

Citons encore les travaux de Manwaring, de Krogh, de Tinel Ungar et Zerling (1935), de Ungar et Parrot (1936), au sujet du rôle de l'histamine dans les phénomènes d'intolérance.

De nombreux travaux modernes semblent donc prouver que l'histamine est une sorte d'hormone tissulaire (J.L. Parrot) sécrétée par des cellules disséminées dans les tissus et dont la décharge dans le milieu intérieur, sous l'influence de certains réactogènes, provoque les phénomènes d'anaphylaxie, aussi bien expérimentalement que cliniquement.

L'unanimité n'est cependant pas totale au sujet du rôle de l'histamine. Danielopolu, à la suite de recherches importantes, a proposé la théorie suivante, où l'acétylcholine détrône l'histamine; d'après lui, l'antigène provoquerait la formation uniquement d'anticorps de défense, d'immunisation, et non point d'anticorps anaphylactisants ou sensibilisants. Or, tous les anticorps se produiraient dans les tissus en étroite combinaison avec l'acétylcholine (complexe anticorps-choline); lors de l'injection réchainante, l'antigène se combinerait à l'anticorps et à l'alexine pour former le complexe phylactique (immunisant) AAA (antigène-anticorps-alexine), et l'acétylcholine serait libérée. C'est sa libération qui produirait le choc anaphylactique. Les accidents anaphylactiques ne seraient ainsi que des

déchets de l'immunité créée contre les antigènes, et le choc dit anaphylactique deviendrait en réalité un « choc paraphylactique ». Quant à l'anaphylaxie, elle correspondrait à l'augmentation de la concentration de la précholine dans les tissus. L'histamine, dont le rôle est invoqué à tort depuis 40 ans, toujours selon Danielopolu, aurait cependant une action secondaire (au niveau de la peau et des muqueuses en particulier). Le résultat des désensibilisations, qui agissent par l'intermédiaire de petits chocs répétés, serait dû à un épuisement progressif de la choline des tissus par une « décholinisation tissulaire ». Ce qui expliquerait que cette méthode ne soit pas spécifique.

Remarquons en passant combien cette théorie, selon laquelle l'immunité et l'anaphylaxie coexistent dans le même phénomène, est proche de celle de l'allergie vraie, anti-infectieuse, où manifestations d'hyper et d'hyposensibilité sont simultanées.

Pour H. Laborit et P. Marchand, le choc anaphylactique serait aussi d'ordre acétylcholinique ; le terrain vago-sympathique et la diathèse colloïdoclasique, disent ces auteurs, sur lequel le choc apparaît, seraient une diathèse hypocholinestérasique, la cholinestérase étant la diastase qui détruit la choline.

E. Aron et A.D. Herschberg s'opposent d'ailleurs résolument à cette façon de voir et affirment que :

« 1° il n'existe pas de baisse de l'activité cholinestérasique du sérum chez le cobaye, tant au cours de la sensibilisation que du choc anaphylactique;

2° les chocs protéiniques ou histaminiques ne déterminent aucune variation de la valeur de la cholinestérase sanguine;

3° seules les injections d'ovalbumine, le choc traumatique expérimental et le choc toxique médicamenteux sont accompagnés d'une chute importante de la cholinestérase du sérum;

4° les manifestations vagotoniques en clinique humaine, les syndromes allergiques ne sont pas concomittants

d'une inhibition passagère ou durable de l'activité du ferment destructeur de l'acétylcholine;

5° les faits expérimentaux et cliniques que nous avons observés ne nous permettent pas de soutenir qu'il existe une diatèse hypocholinestérasique dans l'anaphylaxie... Aussi, il n'y aurait pas de variation de l'acétylcholinémie ou de l'activité de la cholinestérase sérique, mais une sensibilité extrême des récepteurs tissulaires envers l'acétylcholine. Tout au contraire la cholinestérase sérique tend à augmenter son activité chez ces malades afin de combattre l'effet des doses sous-liminaires d'acétylcholine qui deviennent actives dans ces conditions pathologiques ». L'acétylcholine ne serait donc pas augmentée dans les états d'intolérance ; mais le parasympathique deviendrait plus sensible à cette substance qui est son médiateur chimique, c'est-à-dire qui conditionne son fonctionnement. C'est une hypothèse proche de celle de Heim, que nous avons vu plus haut.

De même, Ratnoff estime qu'il n'y a pas d'augmentation de l'acétylcholine au cours de l'anaphylaxie.

Il convient donc de se méfier de la théorie du choc acétylcholinique. Nous nous contenterons d'admettre seulement l'hypothèse du choc histaminique. Encore celle-ci ne nous paraît-elle pas susceptible de tout expliquer. Les phénomènes d'anaphylaxie sont probablement dus à une décharge d'histamine dans le torrent circulatoire sous l'influence d'un antigène. Mais de même que les théories toxiques de Richet, de Friedberger, cette explication ne résout pas tout le problème et ne fait encore une fois que repousser sa solution: il reste en effet à expliquer pourquoi certains sujets sont sensibles à des réactogènes et pas d'autres, dans les mêmes conditions, et comment, sous quelle influence, la sécrétion d'histamine est déclenchée, car cette sécrétion, dans les hypothèses que nous venons d'étudier, paraît pratiquement automatique, et nous n'y retrouvons pas le rôle actif de l'organisme sur lequel nous avons insisté.

En outre, cette théorie du choc histaminique n'envi-

sage que le rôle des antigènes pondérables, des antigènes protéiques en particulier. Est-ce à dire qu'elle ne puisse être valable que pour l'anaphylaxie pure et non pour l'intolérance en général (due souvent à des facteurs physiques par exemple) ? Ce serait contraire à la notion selon laquelle l'anaphylaxie n'est qu'une modalité de l'intolérance, une intolérance acquise.

***

Quoiqu'il en soit, voici comment, à la lumière de tous les travaux que nous venons de passer en revue, il est possible de concevoir le mécanisme de l'intolérance. Nous ferons au cours de cette exposition de larges emprunts au rapport de E. Halphen, R. Maduro et M. Ferrier, au Congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie de 1939.

La condition de l'intolérance semble être un dysfonctionnement neuro-endocrinien.

Pour ce qui est du système neuro-végétatif, il est difficile de préciser lequel des deux appareils, sympathique ou parasympathique, est atteint. M. Vernet pense que c'est le vague et celui-ci serait hyposensible. Halphen, Maduro et Ferrier ont abouti au classement de leurs malades en hypervagotoniques (la moitié des cas), en hypersympathicotoniques (à peu près aussi nombreux), et enfin, en sujets à dystonie neuro-végétative complexe. Pour Heim, nous le rappelons, il y aurait une hypersensibilité du vague.

Il est possible que cette altération du système nerveux de la vie végétative soit héréditaire (Bray affirme qu'elle se transmet comme un caractère mendelien récessif), mais il est probable qu'elle a été acquise le plus souvent, et elle serait alors consécutive à des lésions par le froid, à des maladies infectieuses (syphilis) ou à des intoxications. Les causes de diminution de la résistance générale, telles que la grossesse, la ménopause, une grande fatigue, un ennui prolongé, des émotions sont aussi invoquées par Bray.

Dans l'anaphylaxie, intolérance acquise, l'agent irri-

tant du sympathique a sans doute été la première effraction de la protéine (M. Vernet) ; une deuxième attaque, à dose infinitésimale, est alors aisément reconnue par l'organisme grâce à sa « mémoire ». C'est pour cela qu'il est possible de créer expérimentalement l'anaphylaxie à peu près à tout coup, mais pas l'intolérance, où les causes de dérèglement du système neuro-végétatif sont très variables.

On peut concevoir que ces lésions ont été seulement locales, limitées à l'innervation végétative de certains organes par exemple; ainsi s'expliquerait la notion du « shock-organ » des auteurs anglo-saxons ; certaines muqueuses pourraient ainsi être atteintes et de cette manière, acquérir une hypersensibilité particulière. Mais par la suite, le dérèglement neuro-végétatif doit devenir général, de façon plus ou moins importante.

Cet état de souffrance du système nerveux végétatif provoque et entretient un dysfonctionnement du système endocrinien en raison de l'étroite intrication des deux systèmes. Quoique les troubles de la sécrétion ovarienne et thyroïdienne aient été le plus souvent invoqués, il faut probablement donner la primeur au dérèglement de l'hypophyse, « chef d'orchestre du concert endocrinien », qui règle le fonctionnement des autres glandes à sécrétion interne. Cette primauté du dérèglement hypophysaire se comprend lorsqu'on sait que l'hypophyse est en relations extrêmement étroites et connexée fonctionnellement avec les centres nerveux végétatifs (relations nerveuses vers l'hypophyse, relations par neurocrinie vers l'hypothalamus qui est une véritable « cascades de centres » sympathiques et parasympathiques. (Von Economo). Mais inversement, le dérèglement des sécrétions internes agit sur le bon fonctionnement du système vago-sympathique où nous savons que le cheminement de l'influx nerveux se fait par l'intermédiaire de médiateurs chimiques dont l'un est très proche de l'adrénaline. L'hypophyse, en outre, peut troubler les fonctions de l'hypothalamus avec qui

elle est en relations très intimes, comme nous venons de le dire, soit que sa propre sécrétion soit défectueuse, soit qu'elle reflète seulement le dysfonctionnement des autres glandes endocrines.

Ainsi donc est créé un cercle vicieux, le système neuro-végétatif déréglé nuisant à la bonne marche du système endocrinien, ce système retentissant à son tour sur le système neuro-végétatif. Il est possible d'ailleurs que ce soit un dérèglement endocrinien (dû par exemple à une hystérectomie) qui provoque la création de ce cercle vicieux. Mais il semble que cette éventualité soit plus rare que l'autre.

Telle serait la base, le substratum actif de l'état d'intolérance.

Grâce à ce terrain particulier, un réactogène quelconque va alors pouvoir provoquer une crise, en excitant les terminaisons sensitives des fibres végétatives. C'est ainsi que serait déclenchée la décharge d'histamine, par un mécanisme encore mal connu (simplement par excitation des fibres sensitives végétatives qui sont histaminergiques, disent Halphen, Maduro et Ferrier). Cette décharge d'histamine provoque alors le choc, local ou général — selon que certains organes ou appareils sont plus ou moins intéressés par le dérèglement neuro-végétatif — avec toutes ses manifestations : contraction des fibres musculaires lisses, dilatation des capillaires, extravasation à travers la paroi de ceux-ci et formation d'œdème, hypotension artérielle, augmentation de l'activité des glandes secrétoires. Cet état de souffrance des tissus va exciter à son tour les fibres végétatives sensitives et peut-être même les fibres de la sensibilité générale et retentir ainsi sur l'hypothalamus (cette transmission de l'excitation, Halphen et Maduro avancent qu'elle se fait peut-être aussi par neurocrinie histaminique).

L'excitation de l'hypothalamus se transmet aussitôt à l'hypophyse. Celle-ci répond par une action sur toutes les glandes endocrines, mais aussi, par choc en retour, sur l'hypothalamus. Ainsi est entretenu le cercle vicieux

d'une perturbation générale de l'appareil régulateur des automatismes fonctionnels de l'organisme.

Il est probable que ce dérèglement contribue à entretenir le choc (celui-ci ne ressemble-t-il pas en effet à une crise vagotonique aiguë ?) après la suppression du réactogène et l'arrêt de la décharge d'histamine, et qu'il crée ce témoin du choc : la crise colloïdoclasique.

Comment se termine la crise, comme se rompt le cercle vicieux ?

— Peut-être par suppression du réactogène, si le choc est seulement local et si cette « intolérance locale dominait le potentiel réactionnel endocrinovégétatif ».

— Peut-être « par l'intervention spontanée d'un facteur régulateur de l'équilibre neuro-endocrinien : par exemple, l'arrivée du flux menstruel ».

— Peut-être enfin « par une sorte d'épuisement du mécanisme réactionnel en forme de cercle vicieux, épuisement qui répond sans doute à un retour lent et progressif vers l'équilibre endocrinien et végétatif ».

Mais le système végétatif garde sa lésion initiale, l'intolérance demeure.

Nous concevons combien un tel essai pathologénique peut être critiquable. Nous l'avançons en nous basant sur les travaux publiés dans ce domaine et en nous référant souvent, nous le rappelons, au rapport de Halphen, Maduro et Ferrier. Il ne sert à rien, en effet, de mettre indistinctement en cause le système neuro-végétatif, le système endocrinien, le choc histaminique si l'on n'évoque pas le rapport exact des uns par rapport aux autres, si on ne peut imaginer le déroulement de leurs actions respectives et intégrer des faits observés dans ce déroulement, ce qui permet de mieux comprendre ces actions, et aidera peut-être à formuler une hypothèse plus juste. Il ne faut donc considérer celle que nous proposons que comme un moyen provisoire pour mieux fixer ces problèmes complexes dans l'esprit.

Avant de terminer ce chapitre, nous insisterons sur le fait que l'intolérance ne doit pas être seulement envi-

sagée du point de vue des réactogènes (sauf pour l'anaphylaxie vraie) — ce qui est pourtant le cas en Amérique par exemple — mais aussi et avant tout, du point de vue de l'organisme sur qui agissent les réactogènes. Encore une fois l'intolérance, phénomène actif, est une lutte de l'organisme attaqué ; or, cette attaque est permise par le fait qu'il existe un point faible, le terrain spécial, propre à chaque individu. C'est donc ce terrain qui est la manifestation essentielle de l'intolérance.

L'INTOLÉRANCE NASO-SINUSIENNE

ETIOLOGIE

Nous reviendrons d'abord, rapidement, sur l'étiologie de l'intolérance au point de vue naso-sinusien ; nous étudierons donc d'une part, la cause favorisante ou plutôt nécessaire que constitue le terrain, et d'autre part, les causes déclenchantes.

1° Cause nécessaire :

Le facteur absolument indispensable qui conditionne de façon indiscutable la naissance de l'intolérance naso-sinusienne est un terrain neuro-endocrinien et quelquefois hépatique spécial.

Cette modification dans leur façon de réagir des deux grands appareils vago-sympathique et endocrinien intéresse l'organisme tout entier, ceci étant surtout valable, d'ailleurs, pour l'innervation végétative. Ainsi s'explique le balancement ou la co-existence des affections naso-sinusiennes par intolérance avec des maladies comme l'asthme, l'urticaire, les migraines, etc... Ainsi s'explique aussi que l'action d'un réactogène digestif puisse déclencher une crise de coryza spasmodique (Lermoyez-Tacker).

L'origine de ce terrain est variable. Nous l'avons déjà évoquée. Ce peuvent être des maladies générales, des intoxications, des infections (la syphilis par exemple : non l'infection tréponemique mais l'hérédo-syphilis). On accuse aussi la fatigue générale, le manque de vitamines (A en particulier), etc...

Toutefois, il a dû y avoir à un moment de la formation de l'intolérance, des lésions locales du système neuro-végétatif ; on comprend que la muqueuse nasale, très exposée, puisse ainsi être lésée dans son innervation sympathique et parasympathique extrêmement riche, par des infections locales, par des agents irritants

ou par le froid. C'est le moment, croyons-nous, de parler des classiques « épines irritatives ». Il est courant, en effet, d'attribuer aux déformations nasales telles que les gros cornets, les éperons ou déviation de la cloison, les polypes mêmes, un rôle essentiel dans le déclenchement des intolérances nasales ou pulmonaires. Cette opinion extrêmement répandue est très discutable. Pour ce qui est des polypes il est à peu près certain qu'ils sont une conséquence et non un facteur de l'intolérance ; et de même les lésions des muqueuses telles que le gonflement, l'œdème, sont déjà le résultat du dysfonctionnement neuro-végétatif et non sa cause. Quant aux malformations nasales, on s'est appuyé, pour incriminer leur nocivité, sur le fait que leur ablation améliorait ou guérissait les manifestations de l'intolérance. En réalité ces opérations sont loin d'être toujours suivies de succès. C'est ainsi que A. Jacquelin et Chait ont fait opérer 45 asthmatiques porteurs d' « épines irritatives » nasales : sur ces 45 malades, 19 ont été améliorés, 18 n'ont subi aucune modification de leur état, 8 enfin ont été aggravés; soit 26 insuccès. Encore peut-on expliquer les 19 améliorations par une excitation du système neuro-végétatif local ou par le choc opératoire. Ne sait-on pas que des asthmatiques ont été guéris par des hystérectomies — action endocrine et neuro-végétative — ou par d'autres opérations encore ? Et il en est de même pour les intolérances naso-sinusiennes.

Les malformations nasales paraissent donc être de peu d'importance dans la genèse de l'intolérance naso-sinusienne ou même de tout l'arbre aérien. Les polypes et les gros cornets sont une conséquence de l'intolérance (T.C. Wilson). Certaines malformations, toutefois, telles qu'une déviation de la cloison, peuvent sans doute favoriser l'intolérance ; il est probable que c'est en entretenant une irritation qui amène un dérèglement neuro-végétatif local.

Signalons toutefois que de nombreuses manifestations d'intolérance peuvent survenir chez des personnes

n'ayant jamais encore souffert du nez ou des sinus, de façon apparente du moins. Nous voulons enfin insister sur le point suivant qui nous paraît très important parce qu'il montre que l'intolérance naso-sinusienne est une affection générale et il n'est pas inutile de le savoir pour la conduite du traitement. Si le dérèglement neuro-végétatif est probablement plus intense au niveau de la muqueuse nasale, il est pourtant général, dans la plupart des cas du moins. Même s'il a été initialement limité à la muqueuse nasale, dans certains cas, ce dérèglement, par la suite, s'est transmis à tout le système neuro-végétatif et au système endocrinien aussi par conséquent. La muqueuse nasale cependant reste sensibilisée de façon plus marquée ; c'est un « shock-organ » et elle peut répondre à des excitations portant sur un tout autre point du système vago-sympathique. « L'éclosion d'une crise de coryza spasmodique, lorsque la cause provocatrice agit non plus par inhalation, mais par ingestion ou par injection, montre que le coryza spasmodique est une manifestation locale d'un trouble qui intéresse l'organisme tout entier », dit Lermoyez.

Il est un fait extrêmement discuté au sujet de la constitution du terrain de l'intolérance nasale : c'est l'importance du rôle des glandes endocrines. Nous avons vu plus haut qu'il n'y a aucun doute que le dysfonctionnement des glandes à sécrétions internes, associé et même consécutif à un dérèglement du système neuro-végétatif, participe à la constitution de ce terrain, mais dans quelle mesure ?

Halphen, Maduro et Ferrier, insistent beaucoup sur les troubles hormonaux, en particulier sur le dysfonctionnement hypophyso-génital, cette primauté n'empêchant pas, selon eux, que le terrain soit toujours pluriglandulaire. Ils basent leur hypothèse sur le fait que les coryzas spasmodiques, par exemple, marquent une recrudescence avant les règles chez la femme, et une rémission — parfois une aggravation — au cours de la menstruation, qu'ils disparaissent habituellement — ou

plus rarement réapparaissent — au cours de la grossesse, qu'ils réapparaissent souvent aussi, ou même débutent, au moment de la ménopause. Pour expliquer le déclenchement de certains accès de coryzas spasmodiques, ils invoquent l'influence des radiations solaires sur les glandes endocrines; ainsi on comprendrait que les coryzas soient fréquents au début de la belle saison et qu'ils s'atténuent la nuit. C'est certes une hypothèse séduisante

L. Chavanne attribue à certaines hydrorrhées nasales simples une origine purement thyroïdienne, se basant sur le fait que ces hydrorrhées guérissent souvent par simple médication thyroïdienne et que Durupt a décelé, au cours de la guerre, une diminution du métabolisme nasal chez la population de la région, où ces hydrorrhées ont été observées.

Mais d'autres auteurs se refusent à accorder un rôle aussi important aux glandes endocrines ; pour Melchior, par exemple, les différents troubles de la sécrétion interne des ovaires n'ont habituellement aucun retentissement nasal, les traitements opothérapiques sont très souvent décevants ; il conclue donc qu'il faut réagir contre la tendance à attribuer aux glandes endocrines une part exagérée dans la constitution du terrain de l'intolérance nasale et que le facteur prépondérant est une hypersensibilité neuro-végétative plutôt qu'une dysendocrinie ; ceci concorderait donc avec ce que nous disions plus haut, c'est-à-dire que le système neuro-végétatif commande le dérèglement du système endocrinien et que c'est par lui que débute le plus souvent le dysfonctionnement neuro-endocrinien. S'il est vrai, comme le prétend, d'autre part, A.A. Eggston, que la muqueuse nasale contienne une véritable glande à sécrétion interne — cette glande étant une glande diffuse, représentée par les multiples glandes mucoïdes, séreuses, de Bowmann, salivaires aberrantes, lacrymales, et qui secrèterait une hormone semblable à l'hormone gonadotrope — peut-être est-ce le dysfonctionnement de cette glande, dû lui-même aux altérations de la mu-

queuse, qui provoque alors les troubles de la sphère génitale ?

Malgré toutes ces réserves, lorsqu'on décèle une dysendocrinie, il faut bien entendu la traiter et essayer de couper ainsi le cercle vicieux de l'interaction neuro-endocrinienne.

Quoiqu'il en soit, retenons que le facteur nécessaire de l'intolérance nasale, le terrain de cette intolérance, semble être avant tout un dysfonctionnement du système neuro-végétatif, général dans la majorité des cas, mais auquel se superpose un dysfonctionnement du système vago-sympathique nasal plus marqué; celui-ci joue le rôle d'appel lorsque l'attaque du réactogène se fait à distance et d'autre part favorise probablement des attaques de la région. Ce dysfonctionnement du système neuro-végétatif entraîne dans la plupart des cas des troubles endocriniens (mais il peut parfois être provoqué par eux) qui à leur tour entretiennent le trouble neuro-végétatif général ou local par l'intermédiaire de l'hypophyse. L'origine de ce dysfonctionnement, peut-être héréditaire, doit être recherché dans des lésions générales ou locales des nerfs sympathiques et parasympathiques.

2° Causes déclenchantes :

Les facteurs déclenchants sont les réactogènes. Nous ne donnerons pas la liste de ceux-ci. Ils sont trop connus, et d'autre part, ce serait faire une description interminable, depuis les pollens jusqu'aux poussières, sur lesquels insistent beaucoup les auteurs américains et dont ils distinguent un grand nombre de variétés (poussières de maison, de rue, d'usine, etc...) Mais nous insisterons sur deux sortes de réactogènes intéressants :

A. - Tout d'abord les agents physiques : froid, chaud, radiations solaires; ils ont une importance indiscutable; nous voyons donc que le froid peut-être d'une part, un facteur sensibilisant, et d'autre part, un facteur déclenchant.

B. — Les réactogènes microbiens ensuite; ou bien ceux que constituent les produits de destruction des germes ou les substances de désintégration protéiques produites par l'organisme au contact de ces germes. Bauchet et Andre écrivent à ce sujet : « De tels faits, dont la pathogénie ne fait aucun doute, permettent de supposer que de nombreux cas de sinusite non suppurée, de forme catharrale hyperplasique séreuse, d'étiologie microbienne, sont des manifestations allergiques où l'allergène est microbien. Une première atteinte de la muqueuse crée une réceptivité locale particulière à un germe donné... » Secondairement, beaucoup plus vite que lorsque l'allergène n'est pas microbien, les phénomènes d'infection surajoutée peuvent survenir ; « les microorganismes et leurs toxines sont des allergènes avant d'être des agents infectants » (Mullin). F. K. Hansen a décrit des sinusites hyperplasiques allergiques microbiennes. J. A. Munro Cameron invoque de même ce mécanisme. « C'est en définitive, concluent Bauchet et Andre, le terrain qui rend compte de la forme de la maladie. Une même infection peut réaliser chez un sujet normal une forme suppurée classique, alors que chez un autre, intolérant, elle réalisera une forme non suppurée allergique, susceptible toutefois de modifications lors de son évolution, modifications qui, secondairement, estomperont les différences primitives ». La primauté du terrain sur le réactogène dans le déterminisme de l'affection morbide apparaît là encore une fois.

Retenons en passant, au sujet de cette question des réactogènes microbiens, un fait intéressant : c'est l'intrication de l'infection avec l'intolérance. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Des réactogènes peu connus enfin sont les réactogènes endogènes. A. Gasset, R. Jahiel et Mme *S.* Delaunay, attribuent au sang des règles, devenu une albumine étrangère, un rôle dans le déclenchement de certaines manifestations d'intolérance.

Rappelons, avant de terminer ces remarques sur les réactogènes, ce point important : c'est qu'un réactogène n'a pas besoin nécessairement d'agir localement, c'est-à-dire sur la muqueuse nasale, pour déclencher une manifestation pathologique de cette région.

PATHOGENIE

La pathogénie de l'intolérance en général est évidemment valable pour l'intolérance nasale. Nous n'y reviendrons pas. Rappelons simplement que le résultat final est d'amener, au point de vue local, une vasodilatation capillaire avec chute de la tension artérielle, augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème enfin et hypersécrétion glandulaire. Autrement dit, il y a congestion des muqueuses et hypersécrétion, ce qui correspond bien à la clinique.

Ces modifications fluxionnaires de la muqueuse sont passagères et en principe, le restitutio ad integrum doit être total après la crise. Mais, le plus souvent, une infection secondaire survient, pour qui cette muqueuse congestionnée est une proie facile.

Dans les cas de rhinite vaso-motrice surtout, *Duke* a trouvé que 25 % des porteurs de cette forme de rhinite ont fait une sinusite, ce qui est supérieur à la normale. Cette plus grande vulnérabilité à l'infection des muqueuses sensibilisées s'explique par l'œdème des tissus, la stase, le mauvais drainage, la perte de l'action ciliaire (J. A. Munro Cameron).

Dès lors, les modifications de la muqueuse s'organisent et une dystrophie permanente subsiste, sans que les réactogènes aient besoin de réintervenir.

Il nous est possible de préciser ainsi les trois incidences de l'infection sur l'intolérance nasale :

1° L'infection peut faire le lit de l'intolérance, en sensibilisant le système neuro-végétatif local.

2° Elle peut être un facteur déclenchant de l'intolérance nasale, un réactogène.

3° Elle peut venir se surajouter aux modifications fluxionnaires de la muqueuse intolérante. Une intolérance complexe est alors réalisée, selon la terminologie de Tzanke, où lésion et réaction sont intriquées.

FORMES CLINIQUES DE L'INTOLERANCE NASO-SINUSIENNE

Notre intention n'est pas de décrire minutieusement les formes classiques de l'intolérance naso-sinusiennes et de faire un tableau complet de chacune d'elles. Pour la plupart, elles ont été déjà parfaitement étudiées dans d'innombrables publications. Nous voulons seulement grouper toutes les manifestations pathologiques naso-sinusiennes auxquelles on attribue l'intolérance comme origine dans les travaux parus au cours des dix dernières années, en insistant sur les formes peu ou mal connues qui ne sont pas encore admises par tous, et sur certains points de détail intéressants. Nous nous étendrons bien plus sur les moyens de diagnostic de ces états, que sur leur description clinique.

1° *Rhinite spasmodique*

La classification moderne des rhinites spasmodiques est l'œuvre de J. Lermoyez et date de 1922. Jusqu'à cet auteur, il était d'usage d'admettre que si le coryza spasmodique périodique, le rhume des foins, était bien une manifestation d'anaphylaxie due au pollen des graminées, par contre, les coryzas spasmodiques apériodiques ne relevaient pas de ce mécanisme. Garel et Molinié avaient déjà défendu au point de vue clinique l'unité des coryzas spasmodiques. J. Lermoyez reprit la question et, s'appuyant sur le fait que la crise colloïdoclasique de Widal survenait aussi bien au cours des rhinites apériodiques que des périodiques, affirma que les deux rhinites relevaient de la même cause. Nous avons dit plus haut que la crise colloïdoclasique n'est pas l'intolérance à proprement parler, mais qu'elle en est la conséquence ; la démonstration de Lermoyez reste donc valable.

Le coryza spasmodique, affection bien connue, est très fréquent (il semble l'être encore plus aux Etats-

Unis). Faut-il même conclure avec HALLE que la « rhinite spasmodique est la forme la plus commune d'allergie » ?

2° *Hydrorrhée nasale simple*

Certaines formes d'hydrorrhée nasale simple paraissent avoir pour origine l'intolérance.

Nous avons vu plus haut que L. CHAVANNE, s'appuyant sur le fait que le nombre d'hydrorrhées nasales dans la région de Lyon, s'était accru parallèlement aux restrictions de la période de guerre 1939-1944, alors que le métabolisme basal de la population était en diminution au cours de cette période, et que, d'autre part, l'opothérapie thyroïdienne guérissait ces malades, attribue à un certain nombre d'hydrorrhées simples, une origine thyroïdienne.

Chacun connait aussi les hydrorrhées nasales dues simplement au froid et au chaud, et il est probable que l'intolérance envers ces deux facteurs entre aussi en cause (la plupart des individus ne réagissant pas en effet, par un violent écoulement nasal au simple contact du froid ou du chaud). Ce fait amène à penser que peut-être une très grande partie des hydrorrhées est due à l'intolérance.

3° *Rhinite chronique*

Selon HALLE, les rhinites chroniques imputables à l'intolérance sont extrêmement fréquentes; et il cite comme référence George E. SCHAMBAUCH Jr, qui affirme que 90% des infections chroniques du nez sont « allergiques », et qui rapporte d'autre part que, sur 121 malades souffrant d'intolérance nasale vus en janvier et février 1944, il a observé 56 rhinites chroniques, soit 50 %, et BRAY, selon lequel les rhinites chroniques d'intolérance sont aussi très répandues.

De nombreux auteurs encore insistent sur la fréquence de cette rhinite chronique dite « allergique » (A. I. COHEN, E. HALD, L. E. SILCOCK, T. G. WILSON, TACKER).

Pour la plupart il s'agit essentiellement d'une affection avant tout chronique, caractérisée par :

— une obstruction nasale importante, disproportionnée en général avec lésions visibles de la muqueuse; MELCHIOR va même jusqu'à dire que la gêne nasale est « seulement subjective » ;

— des éternuements fréquents;

— une hypoosmie ou même une anosmie, très souvent;

— un mouchage abondant de glaires plus ou moins purulentes;

— des muqueuses gonflées, pâles ou violacées, surtout au niveau du cornet moyen; celui-ci, si on le touche avec un stylet, donne l'impression que « l'on s'enfonce dans de l'eau »; ce cornet ou même toute la muqueuse nasale est souvent recouvert d'un enduit terne grisâtre, et le méat inférieur est rempli d'un muco-pus épais, visqueux, adhérent; du méat moyen, on peut voir sortir des polypes plus ou moins nombreux, recouverts eux aussi de mucus. Mais il faut bien savoir que si le plus souvent les muqueuses sont pâles, hypertrophiques et hypersécrétantes, parfois, quoique rarement, elles peuvent être rouges ou sèches;

— des muqueuses pharyngées, laryngées et trachéales très souvent congestionnées;

— des sinus maxillaires fréquemment obscurs à la transillumination ou même à la radiographie; mais une ponction ne retire en général rien;

— une évolution essentiellement chronique; cependant cette évolution n'est pas uniforme, elle est coupée de périodes paroxystiques où les éternuements et l'écoulement augmentent, et de périodes de sécheresse, qui deviendraient de plus en plus nombreuses et longues. (MELCHIOR). Les traitements banaux sont sans effet.

Cette affection serait particulièrement fréquente chez les femmes (MELCHIOR) et les enfants (T.G. WILSON, TACKER, HANSELL); chez ces derniers, elle coïnciderait alors le plus souvent avec une hypertrophie adénoïdienne et amygdalienne que l'on impute à l'infection; c'est à tort, et il ne faut pas opérer ces enfants pour guérir leurs symptômes nasaux.

4° *Sinusite chronique.*

Nombreux sont les auteurs qui accusent l'intolérance d'être à l'origine de certaines sinusites chroniques apparemment infectieuses et c'est là une question très controversée. Le nombre des sinusites chroniques dues à l'intolérance est-il vraiment aussi important que veulent bien le dire les spécialistes américains tels que Grove et Cooke, W.G. Scott-*Brown*, Bray, G.E. Schambaugh Jr.(ce dernier prétend que 70 % des sinusites chroniques sont « allergiques ») et surtout Van Ayle de Chicago et H.C. Andersen ? (qui, confirmant les idées de Uffenorde et Hirsh, simplifient la question en affirmant qu'il n'y a pas de sinusites d'origine infectieuses, mais qu'elles sont toutes dues à l'intolérance).

Voici en tous cas la description détaillée de ce type de sinusite que donne, en l'opposant à la sinusite banale, G.E. Schambaugh Jr :

— Le début serait insidieux ou surviendrait après un rhume banal, tandis qu'une sinusite ordinaire apparaît soit après une infection dentaire, soit après une infection grave des voies respiratoires.

— Le sinus en cause serait le plus souvent le sinus ethomïdal avec tendance à la bi-latéralité et à la diffusion à tous les sinus, alors que la sinusite banale serait surtour maxillaire et uni-latérale.

— La muqueuse nasale serait, comme celle des sinus, œdémateuse et polypoïde, secréterait du mucus en abondance, alors que la muqueuse nasale au cours de la sinusite ordinaire ne serait modifiée qu'au niveau de l'ostium, où elle est parfois enflammée et hypertrophique.

Les signes subjectifs, fonctionnels et généraux seraient importants : blocage du nez, éternuements, toux, céphalées importantes et fréquentes, fatigue, lassitude, fièvre parfois; écoulement muco-purulent nasal antérieur et postérieur abondants, à l'inverse de la sinusite banale où les symptômes seraient minimes (casosmie, rares céphaletes, faible écoulement nasal postérieur).

— Le lavage ramènerait du muco-pus gélatineux ou

adhérent, tandis que le liquide serait franchement purulent, souvent très sale, dans la sinusite infectieuse simple.

— Le pronostic serait variable dans le cas d'intolérance suivant qu'on la traiterait ou non, en même temps que l'infection; il serait toujours bon et le résultat définitif dans le cas d'infection pure.

— Le traitement enfin aiderait aussi à reconnaître les sinusites d'intolérance : la suppression de l'intolérance serait souvent suffisante, l'infection tendant ensuite à céder spontanément. Dans la sinusite infectieuse simple, il faudrait toujours trépaner.

Il faut noter que Scott-Brown, par contre, dit que les symptômes subjectifs et fonctionnels sont peu marqués.

Growe et Cooke estiment que c'est essentiellement la sinusite chronique hyperplasique qui est une sinusite d'intolérance. Il en est de même pour Bouchet et André : « de tels faits... permettent de supposer que de nombreux cas de sinusite non suppurée de forme catharrale hyperplasique séreuse sont des manifestations allergiques pures, où l'allergie est microbienne » ; ils admettent d'ailleurs, nous l'avons vu, que par la suite, une infection se surajoute souvent. Fleurix encore, dit qu'il paraît difficile de séparer les formes non suppurées de sinusite infectieuse (sinusites hyperplasiques, séreuses, catharrales), des sinusites d'intolérance. Il explique que ces sinusites puissent se former par le fait que la faculté d'irréversibilité des lésions en principe passagères de l'intolérance est plus grande au niveau de la muqueuse des sinus que partout ailleurs dans l'organisme.

E.R. Faulckner attribue aussi à l'intolérance certaines ethmoïdites hyperplasiques.

D'un point de vue général, ce sont surtout les sinus maxillaires et ethmoïdaux qui sont intéressés, rarement les sinus frontaux.

Nous essaierons de savoir, au chapitre du diagnostic, quelle est la fréquence réelle des sinusites chroniques d'intolérance, suppurées en particulier.

5° *Polypose nasale*

L'étude des sinusites chroniques est inséparable de celle de la polypose nasale, car ces deux affections coexistent en général.

On sait combien il est classique d'attribuer la polypose nasale récidivante à l'intolérance, et même quelquefois d'en faire une cause d'intolérance. Qu'elle est actuellement l'opinion à ce sujet ?

A. P. Jensen, après avoir étudié 44 cas de polypose, conclut que 50 % des malades semblent intolérants en se basant sur l'anamnèse et 42 % en faisant état des examents histologiques.

H. C. Andersen attribue aussi à l'intolérance les polypes nasaux, bien que son hypothèse ait été confirmée dans seulement la moitié des cas chez ses malades, et cela par la clinique. Il excepte toutefois certains polypes, en particulier les polypes choanaux. Cet auteur pense que la formation des polypes serait due à la présence de cicatrices sur la muqueuse, cicatrices probablement consécutives à une atteinte antérieure inflammatoire ou mécanique; la rétraction provoquée par ces cicatrices agirait d'une part en modifiant la protrusion de la muqueuse œdématiée, d'autre part, en provoquant de la stase.

J. A. M. Cameron accuse l'intolérance pour les seuls polypes contenant des cellules éosinophiles. Wilson, Houser aussi font de certains polypes muqueux récidivants une manifestation de l'intolérance nasale. W. G. Scott-Brown enfin, estime que tous les auteurs sont d'accord pour incriminer l'intolérance dans la polypose récidivante. Les polypes dus à l'infection seraient très rares; l'infection ne surviendrait en réalité que par la suite, par obstruction et défaut de drainage des cavités sinusiennes. Selon cet auteur, la muqueuse nasale ne reviendrait pas à son état normal entre chaque crise de rhinite spasmodique, il resterait de petites hypertrophies qui seraient des polypes en puissance.

Des opinions à peu près semblables sont encore défendues par Silcox, Melchior et de multiples auteurs.

6° *Rhinite atrophique*

Il nous reste enfin à parler d'une affection attribuée elle aussi à l'intolérance, à vrai dire de façon peu courante. Il s'agit de la rhinite atrophique. Voici ce qu'en dit Melchior : « Les rhinites chroniques hyperplasiques par intolérance sont coupées de temps à autre par des périodes de sécheresse nasale ; l'évolution se résume dans l'alternative suivante : ou bien la rhinite va évoluer vers la dégénérescence polypoïde, ou bien les périodes de sécheresse deviendront de plus en plus fréquentes et longues, et le résultat sera bientôt une rhinite atrophique. L'auteur, qui se défend de croire à cette origine pour toutes les rhinites atrophiques, explique ainsi le mécanisme de cette évolution, en s'appuyant sur les travaux de Wojastcheck et Undritz : la structure constitutionnelle fibroblastique de certaines muqueuses les incite à réagir aux irritations par de la fibrose; ainsi, au lieu de s'œdématier, les muqueuses de certains individus, dans les mêmes conditions, se dodifieraient dans le sens de la sclérose.

Cette opinion demanderait évidemment à être confirmée.

7° *Toux*

Certaines toux paroxystiques prolongées sont sans doute dues à l'intolérance naso-sinusienne proprement dite. (Nous avons vu que la toux accompagne souvent les rhinites chroniques d'intolérance, mais elle semble alors provoquée par une trachéo-bronchite dans bien des cas). Brocard estime que le point de départ de ces toux se situe dans le carrefour ethmoïdo-sphénoïdal. Cependant, il est probable que la plupart d'entre elles sont en réalité dues à ces trachéo-bronchites dont nous venons de parler, et qui, elles, sortent du cadre de notre étude.

***

Ajoutons, pour terminer ce chapitre, que dans la majorité des cas, toutes ces affections, à l'exception de

la rhinite atrophique peut-être, sont plus ou moins intriquées à un moment de leur évolution; les sinusites et les polypes par exemple finissent le plus souvent par compliquer les rhinites. Nous verrons tout à l'heure que d'autres manifestations de l'intolérance, non plus strictement naso-sinusiennes mais générales, sortes d'équivalents, se surajoutent encore aux manifestations que nous venons de décrire; c'est le cas des migraines, de l'asthme pulmonaire. Le tableau clinique devient alors beaucoup plus complexe.

DIAGNOSTIC

Nous avons été frappé, au cours de nos recherches bibliographiques, par le fait que de nombreux auteurs admettent des preuves souvent minces pour imputer à l'intolérance les manifestations qu'ils décrivent.

C'est ainsi que MELCHIOR admet comme critère clinique l'évolution passant par des alternances d'hypersécrétion et de sécheresse. BRAY parle du « salut allergique » (« The allergic salute ») « du fait de plisser le nez », de la pression sur l'arête du nez, de « la traction des ailes du nez par un mouvement musculaire de la lèvre vers le haut et le côté », toutes manœuvres ayant pour but, dit-il de séparer les cornets de la cloison et de permettre ainsi le passage plus facile de l'air.

Heureusement, ces auteurs ne se basent pas uniquement sur ces soi-disant tests pour porter le diagnostic d'intolérance; ils les utilisent pourtant dans une série de critères, et même cela paraît exagéré.

Nous allons étudier en détail les moyens de diagnostiquer l'intolérance et chercher à savoir, en particulier, s'il existe des tests sûrs et aisément utilisables.

1° Critère clinique :

L'allure clinique des affections qui nous intéressent semble, en premier lieu, pouvoir être un moyen de présomption.

Les malades sont le plus souvent des femmes; c'est en tous cas ce qui ressort de l'étude des différents travaux sur ce sujet (E. HALD), et de notre expérience personnelle.

Initialement il s'agit, surtout pour les rhinites, de manifestations fluxionnaires passagères, laissant peu de traces entre leurs attaques; ces manifestations peuvent d'ailleurs être extrêmement violentes. Parmi les symptômes présentés, on retrouve souvent une obstruction nasale importante, une hydrorrhée abondante ou une

sécrétion mucoïde collante obligeant le malade à « râcler » sa gorge, des picotements et des éternuements. Tous ces signes sont en général plus marqués le matin (rôle du contact avec l'air ou le sol froid de la chambre (Bray); rôle aussi de la sécrétion, protectrice d'adrénaline qui serait diminuée pendant le repos). L'importance du froid et de l'humidité est en effet considérable et souvent les malades accusent ces deux facteurs d'augmenter leur gêne; ils se portent d'ailleurs mieux l'été et lorsque le temps est sec et chaud. Ils sont en outre très sujets aux « rhumes de cerveau » et ceux-ci ont tendance à durer. Enfin, on est frappé, dans le cas d'intolérance digestive, par la faible quantité de substance qui a suffi à provoquer les accidents; et dans les intolérances par inhalation, par le très court contact avec l'atmosphère nocive qui les déclenche.

Après les signes subjectifs et fonctionnels, les signes objectifs présentés par le malade peuvent aussi donner des renseignements utiles. Nous avons déjà insisté sur l'aspect turgescent des muqueuses qui sont pâles le plus souvent, et délavées (parfois violacées cependant). Les cornets inférieurs et moyens sont volumineux ; le stylet les déprime très facilement. Ils sont couverts d'un enduit grisâtre qui leur donne un aspect dépoli. Il y a fréquemment des polypes muqueux. L'examen par transillumination montre habituellement dans les rhinites apparemment simples et sans signe sinusien une atteinte générale des sinus se traduisant par une obscurité uniforme assez légère ; dans les cas de sinusite, l'atteinte de tous les sinus paraît plaider pour une manifestation d'intolérance, tandis que l'atteinte d'un seul sinus est plutôt en faveur d'une infection banale. (C. Larroude n'est pourtant pas de cet avis); et lorsque l'intolérance est en cause, on voit souvent à la diaphanoscopie s'éclairer les sinus auparavant obscurs après une application de cocaïne-adrénaline (J. Fontaine). Nous étudierons plus loin l'examen radiographique. La ponction, si on la pratique, soit que les signes cliniques fassent penser à

une sinusite d'intolérance, soit que l'on veuille contrôler l'obscurité de ces sinus au cours d'une simple rhinite chronique, ne ramène rien ou simplement quelques flocons de mucus collant.

L'évolution de ces affections est assez caractéristique, bientôt survient l'infection, qui se surajoute à l'intolérance ; les troubles vont devenir alors chroniques, d'une chronicité désespérante résistant aux traitements habituels, aussi bien médicaux (sauf ceux de l'intolérance ; il ne semble pas en effet selon notre expérience, que le traitement simple de l'infection améliore beaucoup les choses, comme le prétend Schambaugh Jr), que chirurgicaux; ces malades sont opérés à de multiples reprises et deviennent des mutilés du nez, sans amélioration.

Un examen clinique général devra compléter l'examen local. L'examen général portera sur la recherche d'autres signes d'intolérance et sur l'examen du terrain. Voyons d'abord quelles peuvent être les autres manifestations d'intolérance.

Le syndrome naso-sinusien plus ou moins complexe présenté par le malade est, en effet, souvent compliqué par d'autres troubles que nous appellerons équivalents. Nous avons déjà cité les céphalées, la toux chronique par trachéo-bronchite, sèche et épuisante, surtout nocturne, déclenchée par un simple changement de température, parfois même par le passage à la position couchée ou à la position debout; les crises d'asthme vrai apparaissent souvent aussi au cours de la rhinite d'intolérance (on sait combien il est fréquent que les coryzas spasmodiques s'intriquent vers la fin de leur évolution avec l'asthme pour, finalement, laisser la place à celui-ci. On peut se demander à ce sujet dans quelle mesure l'apparition de ces crises d'asthme et de la toux même est favorisée par l'absence de filtration, de réchauffement et d'humidification de l'air qui ne peut plus passer par les fosses nasales obstruées). Les autres équivalents sont l'urticaire, l'eczéma, les colites, les entréo-colites muco-membraneuses (Brocard).

L'examen général doit s'appliquer aussi à déceler l'existence d'un terrain spécial. Il faut rechercher d'une part le dysfonctionnement neuro-végétatif et, d'autre part, les troubles endocriniens.

Le système neuro-végétatif est difficile à explorer. On le fera grâce au réflexe oculo-cardiaque et au signe de Chvostek. On recherchera aussi les troubles circulatoires (pouls, extrasystoles, tension artérielle), les troubles vaso-moteurs (bouffées congestives, tendance à l'acrocyanose, sudation abondante, frilosité), les troubles respiratoires, les troubles psychiques (tristesse, dépression).

L'exploration du système endocrinien est, en apparence du moins, plus facile, et on devra la pousser aussi loin que possible. Elle est possible surtout chez la femme, grâce aux troubles de la fonction génitale. Halphen, Maduro et Ferrier conduisent ainsi leur examen : il faut étudier tous les détails de la fonction génitale (puberté, cycle menstruel, grossesse, ménopause) et les modalités de ses principaux troubles (syndrome d'hyperfolliculinisme, hypolutéinisme, etc... L'enquête portera donc sur les points suivants :

— Puberté : âge de la puberté, taille corporelle, degré de développement des caractères sexuels secondaires à cette époque et date de leur apparition par rapport aux premières règles. Caractéristiques des premières menstruations : régularité, durée, abondance, douleurs. Existence des troubles de l'intermenstrum dès cette époque, dysménorrhée du 15e jour, poussées mammaires prémenstruelles et leurs variations suivant l'abondance du flux menstruel; comportement nerveux; comportement digestif. Evolution de la croissance après la menstruation.

— Evolution du cycle menstruel au cours de la vie génitale, soit spontanée, soit provoquée (maladies générales, métrite, salpingite, grossesse, interventions chirurgicales, etc...).

— Degré de fécondabilité de la malade : grossesses,

stérilité, accouchements, lactation, rétablissement de la menstruation.

— Ménopause : âge, troubles génitaux (hémorragies, prurit). Troubles extra-génitaux (circulatoires, nerveux, digestifs).

L'examen gynécologique est indispensable avec au besoin lipiodol utérin, insufflation tubaire, biopsie endométriale. On examinera aussi la pilosité pour déceler la virilisation.

Chez l'homme cet examen génital est bien moins fructueux.

En outre, aussi bien chez l'homme que chez la femme, on recherchera un goitre, une obésité ou une maigreur anormale, une fatigue insolite, qui attirera l'attention sur les glandes surrénales.

Tel est l'examen que pratiquent les trois auteurs que nous avons cité. Il faut bien dire qu'il paraîtra parfois superflu à des malades qui viennent consulter pour une rhinite spasmodique par exemple; il faudra savoir vaincre leur répugnance. Il est en outre délicat, et on se trouvera bien en général de confier le sujet à un endocrinologiste.

Enfin, l'étude des antécédents qui peut, elle aussi, être instructive, accompagnera l'examen général. Si en effet, le malade ne présente pas au moment de son affection nasale les équivalents que nous avons décrits, peut-être en a-t-il souffert autrefois ? Les antécédents familiaux sont aussi à fouiller; ils révèleront parfois dans l'ascendance ou la descendance des malades, la présence de maladies d'intolérance, ou de troubles endocriniens.

La découverte de ces maladies dans les antécédents personnels ou familiaux est un bon signe de présomption quand on sait que l'intolérance est due à un terrain général pouvant provoquer aussi bien des affections nasales que digestives ou cutanées et que, d'autre part, ce terrain est héréditaire. Mais de présomption seulement bien entendu.

L'étude clinique du malade, à elle seule, ne nous paraît pas être un moyen suffisant de diagnostic. Si la physionomie souvent particulière de l'affection (en particulier la chronicité et la résistance aux traitements anti-infectieux banaux), si la découverte d'un terrain neuro-endocrinien, si l'étude des antécédents peuvent parfois faire soupçonner la nature des manifestations observées, il n'en reste pas moins que ce sont là des signes infidèles et le critère clinique n'en est véritablement pas un. Il faut donc tenter d'étayer le diagnostic sur d'autres preuves.

2° Critère radiologique :

L'examen radiologique sera surtout valable pour le diagnostic des sinusites chroniques, mais, nous l'avons vu, il peut aussi être utile dans l'étude des rhinites.

Que peut révéler cet examen des sinus de la face dans les maladies naso-sinusiennes d'intolérance ?

Déjà nous avons indiqué que l'obscurcissement léger de tous les sinus se voyait fréquemment au cours des rhinites. Existe-t-il des signes radiologiques caractéristiques de l'atteinte des muqueuses sinusiennes ? et lorsque l'infection s'est surajoutée, ce qui est fréquemment le cas, peut-on reconnaître la présence de l'intolérance sur les radiographies de sinusite ?

Les aspects radiologiques obtenus sont les suivants : en général on trouve un voile assez léger et uniforme des sinus, qui n'a rien de caractéristique sinon qu'il peut disparaître rapidement, comme nous le verrons. Parfois, il est possible d'injecter préalablement les sinus avec du lipiodol, par exemple, ou du thorothrast. Dans ce cas on peut alors distinguer un fort épaississement de la muqueuse, mais le lipiodol s'évacue dans le délai habituel pour un sujet sain, soit environ 72 heures. Cependant, l'œdème de la région de l'ostium ne permet pas parfois le remplissage du sinus et on obtient alors des images d'injection et d'évacuation normales pour certains sinus, alors que les autres, non obscurcis par le liquide opaque, apparaissent seulement voilés. Bray,

Proetz ont décrit ces épaississements de la muqueuse sinusienne ; ce dernier précise même que les muqueuses sont ondulées, irrégulières, n'adhérant pas uniformément à l'os, ce qui paraît difficile à mettre en évidence, même en employant le lipiodol.

D'autre part, si G. H. Schambaugh Jr estime que l'atteinte des sinus est générale au cours des sinusites d'intolérance, alors que, répétons-le, elle serait localisée à un sinus dans les sinusites infectieuses banales, C. Larroudé, par contre, pense que cette atteinte intéresse seulement un sinus ou quelques sinus, sans toucher aux autres. « Parfois on peut voir, ajoute-t-il, en faisant des radios espacées, pendant plusieurs jours, un sinus réagir, cesser de le faire pendant qu'un autre réagit à son tour, et plus tard le premier réagir à nouveau. Les réactions allergiques des sinus peuvent donc être rapidement variables dans le temps et dans leur siège ; à côté de l'instabilité des images radiologiques où intervient l'allergie, l'invariabilité des images des sinusites sans allergie établit un contraste frappant ». Il y aurait donc des réactions uni ou pauci-sinusiennes fugaces et variables parfois d'un jour à l'autre. Proetz a insisté aussi sur l'épaississement important des muqueuses survenant en quelques heures.

Quant à distinguer la part qui revient à l'intolérance dans les sinusites complexes, surinfectées, c'est-à-dire à déceler radiographiquement l'origine réelle d'une sinusite d'étiologie indéterminée, il semble que ce soit extrêmement difficile. Le seul signe sur quoi se baser pourrait être, comme l'explique Larroudé, le suivant : sur des radiographies avec lipiodol, on observe à certains moments, l'épaississement rapide et passager de la muqueuse des sinus autres que le sinus qui semble malade, alors que lui-même présente constamment des muqueuses épaisses, mais avec cependant des poussées d'aggravation; l'aspect caractéristique des autres sinus ferait la preuve de l'atteinte par l'intolérance de celui qui est en cause.

Que conclure ? C'est que le critère radiologique ne semble pas bien supérieur au critère clinique. Un signe intéressant serait cependant la fugacité et la variabilité de l'atteinte des différents sinus, signe qui peut à la rigueur s'étudier sur des radiographies simples; mais il faut répéter les radiographies et cela n'est pas toujours aisé. Quant à l'épaississement important des muqueuses, il ne semble pas que la faible valeur de ce signe, difficilement appréciable d'ailleurs, justifie l'emploi de radiographies avec lipiodol, méthode qui n'est pas non plus facilement réalisable en pratique.

3° Critère histologique (1) :

S'il est un mot qui revient souvent dans les travaux histologiques sur l'intolérance, c'est bien celui d' « éosinophile ». La quasi totalité des auteurs qui se sont occupés de cette question donne comme preuve d'intolérance, la présence d' « éosiniphiles » dans les muqueuses attaquées et dans les sécrétions de ces muqueuses. L'éosinophilie sanguine est aussi invoquée, mais avec moins de constance. Nous allons essayer de savoir ce qu'il faut penser de cette opinion à peu près générale.

Voyons tout d'abord quel est l'aspect des muqueuses lésées par l'intolérance.

La présence d'œdème est presque constante, mais en outre, quelques auteurs donnent comme caractéristiques les aspects suivants : présence de nombreuses « cellules à gobelet » dans l'épithélium de recouvrement (J. A. M. Cameron, E. Schambaugh Jr) ; basale épaissie, tunique propriété des vaisseaux œdématiée, ces vaisseaux étant compressés par le tissu conjonctif épaissi.

Ces aspects ne nous paraissent pas suffisamment caractéristiques et l'œdème en particulier ne peut être considéré comme spécifique.

Mais tous les auteurs sans exception appuient leur

(1) Nous remercions le Docteur H. Léger, qui a pratiqué tous nos examens histologiques, de l'aide bienveillante qu'il nous a apportée, et Mademoiselle Justin, pour son dévouement.

diagnostic sur la présence de cellules à granulations éosinophiles dans les tissus des organes atteints par l'intolérance et les sécrétions de ces tissus (J.A.M. Cameron, Hallé, Grove et Cooke, Tacker, Jensen, T.G. Wilson, etc.). La plupart en font un signe caractéristique, presque un signe pathognomonique. C'est surtout sur la présence des cellules éosinophiles dans les sécrétions nasales qu'ils insistent ; Brocard estime que le nombre de ces cellules est augmenté dans 75 % des cas de rhinite chronique par intolérance — alors que dans les coryzas banaux, on ne trouverait cette augmentation que dans 6 à 7 % des cas ; pour H.C. Handersen, « toutes les fois que l'intolérance paraît exclue, il n'y a pas d'éosinophiles dans les sécrétions nasales » et ce signe lui semble donc être une indication précieuse de l'état d'intolérance ; c'est ainsi que dans 32 coryzas spasmodiques, il a trouvé 23 fois des éosinophiles. E.A. Tacker aussi admet que la présence d' « éosinophiles », est un très bon signe, mais dont l'absence ne doit pas faire écarter le diagnostic. Pour T.C. Wilson, d'autre part, les cellules éosinophiles seraient bien augmentées, mais il y aurait aussi des monocytes et des lymphocytes en abondance.

J.A.M. Cameron, enfin, qui estime que les cellules éosinophiles sont la seule clé de l'état d'intolérance, décrit quatre types histologiques de lésions que peuvent présenter les muqueuses de tout l'arbre respiratoire dans cette éventualité ; le type suivant serait de loin le plus fréquent : « Les éosinophiles dominent tout, dit-il, l'épithélium semble gonflé plutôt qu'hypertrophié ; la basale est ondulée par l'œdème sous-jacent. Le chorion est à mailles lâches, rempli d'éosinophiles. Les granulations éosinophiles sont mêmes répandues en dehors des cellules; on trouve aussi des cristaux de Charcot-Leyden. En profondeur, les éosinophiles se raréfient ». Plus tard, lorsque l'affection devient chronique, on voit les éosinophiles traverser l'épithélium vers la surface; des plasmocytes apparaissent. Les éosinophiles iraient

donc des vaisseaux vers la surface épithéliale. On en trouverait, toujours selon le même auteur, des quantités à peu près égales dans les muqueuses et les sécrétions nasales où elles seraient augmentées dans la proportion de 10 à 15 fois par rapport à la normale.

Existe-t-il une correspondance entre l'éosinophilie locale et l'éosinophilie générale, sanguine ? Il est difficile de le préciser et les différents travaux que nous venons de citer ne nous éclairèrent guère à ce sujet; en effet, chez 105 malades par intolérance, Hald a trouvé une éosinophilie sanguine augmentée dans 28 % des cas; Van Disshoeck a constaté cette augmentation dans presque tous les cas et Handersen quatorze fois chez 32 malades ayant une rhinite vaso-motrice ; par contre, d'autres auteurs apportent des chiffres bien inférieurs ; Jensen, par exemple, n'a décelé une augmentation des cellules éosinophiles du sang que chez 9 % des malades qui avaient cependant, dans 38 6 % des cas, une augmentation des cellules éosinophiles dans leurs sécrétions nasales.

Toutes ces recherches appellent des commentaires. On est d'abord frappé par le fait que le taux exact des cellules éosinophiles n'est presque jamais donné; on parle d'éosinophilie, d'augmentation des « éosinophiles » mais sans préciser, dans aucune des publications que nous avons consultées sauf une, le taux de cette augmentation. Il ne faut pourtant pas oublier que dans l'inflammation banale, on peut trouver, au milieu des cellules habituelles de la lignée blanche, un pourcentage de polynucléaires éosinophiles semblable à celui du sang, c'est-à-dire variant entre 1 et 3 %.

Qu'entend-on d'autre part par « éosinophiles » ?

Dans la majorité des travaux en effet, on emploie ce simple mot d' « éosinophile ». Certains auteurs précisent : polynucléaires éosinophiles ; ils sont assez rares. Or, à côté des polynucléaires à granulations éosinophiles, caractérisés, outre leurs granulations, par un noyau polylobé, il existe des cellules à granulations éosino-

philes qui ne sont pas des polynucléaires ; on les appelle parfois monocytoïdes. Ce sont des cellules dérivant du système réticulo-endothélial, et qui font partie des histiocytes.

Il s'agit donc de savoir si ce sont seulement les polynucléaires éosinophiles qui sont en plus grand nombre dans les maladies d'intolérance ou si ce sont d'une manière plus générale, les éosinocytes. Ici, encore, il serait bon d'employer les mêmes termes pour désigner les mêmes choses. Seul, de tous les auteurs que nous avons lu. J.A.M. Cameron distingue ces deux sortes de cellules éosinophiles et il voit dans la deuxième forme, l'éosinocyte, une altération des cellules du tissu attaqué ; d'après lui, les polynucléaires éosinophiles se trouveraient dans la polypose nasale récidivante alors que dans le polype choanal, dans les rhinites vaso-motrices, il s'agirait d'éosinocytes.

Au cours de recherches personnelles, nous avons trouvé dans les muqueuses et les sécrétions nasales de malades porteurs d'affections naso-sinusiennes probablement dues à l'intolérance, des quantités assez faibles de cellules éosinophiles, et cela dans des proportions atteignant à peu près 66 % des cas, pour les muqueuses seulement. (Mais il faut faire attention au fait que, parmi ces cas, beaucoup ne peuvent être retenus car l'augmentation du nombre des éosinocytes y était trop faible). Dans les sécrétions nasales ce sont les polynucléaires éosinophiles qui ont été trouvés, mais rarement et dans des proportions que l'on ne peut guère taxer d'anormales (jamais supérieures à 7 %). Dans les examens de muqueuses de sinusites chroniques et de polypes muqueux, il n'a jamais été trouvé de polynucléaires éosinophiles, mais dans 11 cas sur 16 des éosinocytes ; ces cellules, dans quatre cas, soit 25 %, atteignaient des proportions oscillant entre 36 et 45 % éléments cellulaires ; dans les sept autres cas, elles étaient en faibles proportions, ne dépassant pas quatre cellules par champ.

Nous n'avons malheureusement pas encore un nombre d'examens anatomo-pathologiques suffisants pour tirer des conclusions valables si ce n'est que les cellules à granulations éosinophiles trouvées dans les tissus atteints par l'intolérance ne sont pas des polynucléaires mais des éosinocytes dans la totalité des cas. Il semble qu'on ne trouverait des polynucléaires éosinophiles que dans les sécrétions nasales, mais leur abondance ne nous y a pas parue anormale.

Il est intéressant de se demander ce que signifie l'apparition dans les maladies d'intolérance de cellules à granulations éosinophiles à un taux anormalement élevé. L. Derobert pense que si, à l'état normal, ces cellules ne sont formées que dans la moelle osseuse, elles peuvent, dans certains états pathologiques, prendre naissance dans tous les tissus ; il estime que la granulation éosinophile est une transformation de la granulation neutrophile, transformation qui se produit sous des influences variées dont la principale est l'excitation du vague. Cette granulation aiderait à la lutte contre des toxiques, des parasites, des modifications acido-basiques des humeurs. Cette hypothèse s'accorde avec ce que nous disions plus haut, à savoir que la crise d'intolérance ressemble à une crise vagotonique aiguë.

Le critère que nous venons d'étudier n'est pas absolument fidèle. En effet, l'augmentation du nombre de cellules à granulation éosinophiles n'est pas constante dans les maladies naso-sinusiennes d'intolérance et son absence ne permet donc pas de conclure à l'absence d'intolérance. Mais cette éosinophilie anormale des muqueuses naso-sinusiennes et de leurs sécrétions, semble bien n'exister qu'au cours de l'intolérance. C'est donc un signe précieux, d'autant plus qu'il est aisément recherchable.

4° Critère biologique :

A) Tests cutanés.

Plus encore, bien plus que la recherche des cellules éosinophiles, la pratique des tests cutanés a prétendu

résoudre le problème de l'intolérance. Il est inutile d'insister sur ce point; cette méthode fut employée dès le début des travaux sur l'anaphylaxie, mais ce sont surtout les auteurs américains qui l'ont utilisée à outrance et nous avons vu que pour eux l' « allergie » correspondait essentiellement à la positivité des tests cutanés. Il est banal de pratiquer actuellement aux Etats-Unis des tests extrêmement variés chez les sujets soupçonnés d'intolérance et on va jusqu'à essayer sur eux une cinquantaine de ces tests. Que valent au juste ces pratiques ?

Il y a deux types de tests cutanés : les cuti-réactions d'abord ; elles consistent à faire une légère scarification de la peau sur laquelle on dépose soit la substance incriminée elle-même si elle est liquide, soit cette même substance diluée dans de la soude en solution décinormale si elle est solide. Une réaction positive se traduit par la triple réaction de l'urticaire de Lewis (macule rouge centrale, zone d'érythème dite aréole rouge réflexe, apparaissant ensuite et en dernier lieu, papule d'œdème blanc); elle signifie — du moins dans l'esprit de ceux qui l'emploient — que l'intolérance est due à la substance essayée. Bien entendu, cette méthode n'est valable que pour les réactogènes pondérables ; le rôle des poussières, si souvent incriminées par les Américains, est en particulier étudié par ce moyen.

Et en effet, puisque le test positif révélerait la sursensibilité d'un sujet vis-à-vis d'une substance donnée, il est logique, en présence d'un syndrome réactionnel de cause indéterminée, de soumettre le malade à des contacts très divers en vue d'identifier par une réaction positive, la substance nocive. La peau est appelée dans ces conditions à servir de témoin de la sensibilité globale du sujet. C'est dans cette voie de l'exploration fonctionnelle de la peau que s'engagèrent un très grand nombre de savants à la suite de Blakley, Schloss, Coca, Pasteur Vallery-Radot, etc...

Le deuxième test cutané de l'intolérance est peu diffé-

rent : c'est l'épreuve de Prausnitz-Kustner. Dans ce cas, on injecte dans le derme d'un sujet sain une faible quantité de sérum sanguin du sujet supposé intolérant et on dépose le lendemain l'antigène nocif, au même endroit ; comme pour le test par cuti-réaction, on doit obtenir dans le cas d'intolérance la triple réaction de l'urticaire.

Etudions tout d'abord le mécanisme de ces tests ; nous ferons ensuite leur critique.

L'explication de ce mécanisme est basée entièrement sur la théorie antigène-anticorps de l'intolérance. Pour ce qui est des cuti-réactions, les auteurs qui les utilisent admettent que la substance nocive agissant comme antigène a dû provoquer chez le sujet la formation d'anticorps au cours de contacts antérieurs. Dans ce cas, en mettant cette substance au contact de l'épiderme, on doit produire, par formation du complexe antigène-anticorps, un phénomène d'intolérance locale qui se traduit par une manifestation fluxionnaire cutanée. Ces cuti-réactions seraient absolument spécifiques.

L'épreuve de Prausnitz-Kustner s'appuie sur la même théorie ; on transfère seulement la sensibilité du sujet à un derme sain.

L'intérêt de ces méthodes pour ainsi dire expérimentales est très grand. Leur spécificité permettrait en effet :

1° de déceler l'hypersensibilité du sujet;

2° de déterminer la substance qui provoque les phénomènes d'intolérance et ainsi, il serait facile de combattre ces phénomènes : il suffirait de supprimer cette substance ou de faire une désensibilisation spécifique;

3° du point de vue théorique, d'affirmer la présence des anticors (ou des « réagines » des auteurs américains) et la valeur des théories de l'intolérance basées sur la réaction antigène-anticorps.

En réalité ces deux épreuves ne sont pas aussi démonstratives et leur signification est discutable. Des auteurs tels que Melchior ont renoncé à se servir des tests cuta-

nés en raison de leur valeur incertaine. Rowe admet qu'une cuti-réaction positive n'implique pas forcément une sensibilisation clinique. G.E. Schambaugh Junior, lui-même, qui emploie pourtant les tests cutanés de façon intensive comme partout en Amérique, dit qu'ils peuvent être utiles, mais qu'il ne faut pas s'y fixer pour le diagnostic ; d'après lui, les tests seraient assez exacts dans le cas de réactogènes inhalés, exacts dans 30 % seulement des cas pour les réactogènes alimentaires, et inutilisables pour les réactogènes médicamenteux. Beaucoup de cuti-réactions pratiquées avec des produits alimentaires, par exemple, seraient positives, alors qu'il n'existe pas de sensibilisation à ces substances.

Déjà, Darrier avait formulé une série de questions au sujet des tests de sursensibilité ou d'immunité ; et il se demandait en particulier ce qu'indiquait une cuti-réaction positive, si elle pouvait être considérée comme un témoin du conflit antigène-anticorps, ce qui était déjà mettre en doute la valeur de ces tests et leur signification.

Voyons tout d'abord les tests cutanés.

Leur interprétation nécessite d'admettre qu'il existe un parallélisme absolu entre l'intolérance de la peau et les autres intolérance de l'organisme. Nous avons vu plus haut que la sensibilisation de l'organisme est certainement générale, dans la plupart des cas ; mais elle est plus prononcée en certains points de cet organisme, au niveau des « shock-organ ». « L'intolérance peut exister à la peau en l'absence d'autre sursensibilité organique et faire défaut lorsque ces sursensibilités existent dans d'autres tissus », dit Tzanck. Il est possible que la sensibilisation ne puisse être mise en évidence qu'au niveau de ces points électifs. Pour illustrer ce manque de parallélisme entre la cuti-réaction et l'intolérance générale, l'observation suivante de Tzanck et Weismann-Netter est particulièrement indiquée puisqu'elle montre qu'il n'y a même pas parallélisme entre la cuti-réaction et l'intolérance cutanée :

« Une jeune femme applique sur son menton une pommade contenant du salol. Après 48 heures d'incubation, elle présente un placard érysipélatoïde large comme la paume de la main, recouvert de vésicules et de bulles, donnant lieu à un suintement continuel, et s'accompagnant d'un très violent prurit. Comme la malade avait usé de différentes pommades, nous avons voulu, pour déterminer l'agent nocif, utiliser la méthode des cuti-réactions. Au niveau de plusieurs scarifications, nous avons déposé une parcelle de différentes substances qu'il était possible d'incriminer. Toutes les réactions furent négatives. La sensibilité manifestée par l'éruption du menton semblait donc infirmée par les épreuves locales. Mais après 48 heures d'incubation, exactement comme cela s'était produit pour l'éruption mentonnière, la malade présente à l'endroit même où l'on avait déposé le salol, en vue de la cuti-réaction une éruption eczémateuse rappelant en tous points la lésion initiale.

L'absence d'urticaire, réaction négative, aurait pu faire conclure à une insensibilité de la peau vis-à-vis du salol et pourtant la sursensibilité était bien prouvée par l'apparition de l'éruption eczémateuse 48 heures après le contact. Le parallélisme entre l'intolérance au salol et la cuti-réaction positive n'existe donc pas, même à la peau », concluent les auteurs.

Par ailleurs, il semble qu'il sera toujours impossible, dans quelques catégories d'intolérance, d'obtenir des cuti-réactions positives ; ce sont certains cas d'intolérance alimentaire en particulier. Il est prouvé en effet, et P. Blamoutier l'a rapporté dans une publication récente, que la sensibilisation digestive peut se faire non seulement à la substance ingérée, mais encore à un produit de désintégration de la protéine alimentaire. Cette protéine alimentaire elle-même ne donnera pas une cuti-réaction positive. Et ceci nous intéresse puisque nous savons qu'un réactogène alimentaire peut provoquer des manifestations nasales.

Il est probable que le même phénomène se produira

lors des sensibilisations endogènes ; nous avons cité A. Gosset, R. Jahiel, et Mme S. Delaunay, qui attribuent au sang des règles modifié et devenu une albumine étrangère certaines intolérances ; il sera certainement toujours impossible d'obtenir des cuti-réactions positives avec le sang des règles qui provoque pourtant les phénomènes d'intolérance.

Nous ne discuterons pas l'épreuve de Prausnitz-Kustner ; elle est en effet trop souvent négative pour constituer un test de valeur.

Que signifie enfin au point de vue théorique la positivité de certaines cuti-réactions et de l'épreuve de Prausnitz-Kustner ? Peut-on admettre qu'elle prouve la présence d'anticorps ? Tzanck répond formellement : « Cette preuve de l'existence des anticorps, dit-il en tant que corps, est loin d'être fournie par ces expériences. Les réactions ont lieu dans certains cas, c'est indéniable. Mais il nous est impossible d'affirmer qu'il s'agisse dans tous les cas de la formation d'un complexe antigène-anticorps comme l'admettent les partisans de la théorie de l'allergie. On peut parfois soupçonner la présence d'anticorps, mais des faits strictement comparables peuvent exister sans qu'il soit possible de prouver leur existence et inversement, des anticorps peuvent exister sans que la réaction ait lieu ».

Ce qui vient à l'appui de notre discussion antérieure sur l'hypothèse du complexe antigène-anticorps, si chère aux auteurs américains.

Les tests cutanés ne sont donc pas un critère exact de l'intolérance puisqu'ils peuvent être négatifs lorsqu'elle existe et positifs lorsqu'elle fait défaut. Dans ces conditions, on peut se demander s'il y a vraiment intérêt à pratiquer (sauf dans les où le problème peut être aisément limité comme le rhume des foins, et en observant les réserves que nous faisons sur leur valeur) une série de réactions délicates, parfois difficiles à interpréter — car il s'agit de phénomènes strictement individuels, donc non comparables au contraire des cuti-réactions

microbiennes qui sont des réactions collectives — en tous cas longues à réaliser et demandant souvent un personnel spécialisé. Et cela d'autant plus que, nous le savons, le phénomène essentiel dans l'intolérance n'est pas l'intervention des réactogènes, mais le terrain.

B) Exploration du terrain :

Il semble donc que ce soit vers l'exploration du terrain qu'il faille s'orienter. Existe-t-il des moyens d'exploration et lesquels sont véritablement pratiques ?

1° Métabolisme basal :

Les variations du métabolisme basal expriment les perturbations de la fonction thyroïdienne. Mais son interprétation appelle des réserves. D'une part, le métabolisme basal est une mesure de consommation de l'oxygène basée sur une combustion ; or, les troubles rapportés à cette combustion ne sont pas uniquement attribuables aux glandes endocrines ; ils peuvent résulter par exemple d'une carence alimentaire, ou d'une gêne respiratoire qui entraîne un apport insuffisant de comburant. D'autre part, l'activité de la glande thyroïde est étroitement dépendante de l'activité de tout le système endocrinien ; on ne peut dans ces conditions imputer les modifications trouvées à la glande thyroïde ni même au seul système endocrinien.

C'est donc un test qu'il faut utiliser avec prudence.

2° Dosage du cholestérol :

Les variations du taux du cholestérol sanguin (augmentation dans les hypothyroïdies, diminution dans les hyperthyroïdies) et du glutathion (glandes surrénales et thyroïde) peuvent apporter un utile complément d'information.

3° Dosage de la calcémie et de la potassémie :

On sait qu'un certain taux de calcium est indispensable au bon fonctionnement du sympathique et que le potassium favorise la transmission de l'influx nerveux dans le parasympathique. Mais les résultats de ces dosages ont été contradictoires.

4° La mesure de l'angle d'impédance, l'interférométrie de Hirsch, l'électroendocrinodiagramme de Dausset et Ferrier sont très difficiles à interpréter et n'entrent pas encore dans le domaine des recherches courantes.

5° Dosages hormonaux : Ils sont encore peu utilisables. Ce sont des recherches compliquées, onéreuses, longues, car il faut s'appuyer sur plusieurs examens et leur utilisation ne semble véritablement pas pouvoir être encore un moyen de diagnostic.

En conclusion, la pratique de ces différentes recherches ne paraît pouvoir être d'un grand secours.

6° Avant de terminer ce chapitre des critères biologiques, nous voulons parler d'un test qui n'est pas couramment employé et qui ne figure pas dans l'arsenal classique du diagnostic de l'intolérance. Il s'agit du test à l'histamine.

Si on admet que les manifestations de l'intolérance sont dues en dernier ressort à une décharge d'histamine dans le torrent circulatoire, il semble que l'on puisse faire le diagnostic de l'intolérance en recherchant la présence d'histamine, à un taux élevé, dans le sang. Ce dosage de l'histamine est malheureusement trop délicat et ses résultats sont incertains. Mais P. Guichaudot a montré que, dans des affections cutanées attribuées classiquement à l'intolérance, où l'histaménémie est élevée, et où les anti-histaminiques de synthèse sont efficaces, comme l'urticaire, l'injection dans le derme d'une solution d'histamine à une dilution donnée provoque une réaction — du type de la triade de Lewis — beaucoup plus vive que chez le sujet normal.

Tout en tenant compte de ce que nous avons dit au sujet des tests cutanés, nous avons donc cherché à savoir s'il existait un parallélisme entre l'intensité de la réaction cutanée à l'histamine et l'existence de manifestations apparemment attribuables à l'intolérance, autrement dit si ce test pouvait être un critère de l'intolérance, au point de vue naso-sinusien du moins.

Pour ce faire et en nous inspirant des travaux de

P. Guichardot, nous avons pratiqué chez une trentaine de malades une série de quatre intradermoréactions, chacune avec une solution dont le taux en histamine était de plus en plus faible, pour apprécier exactement la sensibilité du sujet ; les solutions utilisées étaient des solutions de bichlorhydrate d'histamine aux dilutions suivantes : 1/50.000e, 1/100.000e, 1/200.000e et 1/500.000e ; nous injections chaque fois 1/10e de centimètre cube environ dans le derme ; les réactions, du type de la triade de Lewis, ont été variables suivant les individus, mais elles n'ont pas paru plus régulièrement intenses chez les sujets que nous pensions intolérants. Par ailleurs, elles n'ont pas semblé en rapport avec la sensibilité des malades aux anti-histaminiques de synthèse.

Si donc ce test peut être utilisable pour les intolérances cutanées, nous ne croyons pas qu'il puisse l'être pour les autres intolérances, naso-sinusiennes en particulier (à moins peut-être d'essayer d'injecter l'histamine dans la muqueuse nasale, ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été pratiqué).

En résumé, il ne semble donc pas qu'il existe un critère biologique sûr.

5° Critère thérapeutique :

Par un raisonnement simple, peut-être trop simple d'ailleurs, il est facile de conclure que l'efficacité d'un traitement désensibilisant prouve l'existence de l'intolérance au cours de certaines manifestations pathologiques.

Nous verrons tout à l'heure que la multiplicité des traitements proposés pour ces manifestations entraîne quelques difficultés d'application pratique de ce test.

Il est quelques cas où il est aisé de l'employer ; c'est lorsqu'on connaît le réactogène. Il est alors possible, en général, de le supprimer, au moins temporairement, et si cela est efficace, le problème est résolu ; mais il l'était à demi, et on peut à peine dire que la suppression du réactogène soit un traitement. Ces éventualités sont d'ailleurs rares. Plus souvent, il est possible de

soupçonner seulement la nature du réactogène, par exemple dans les cas d'intolérance digestive ; certains auteurs français, tels Pasteur Vallery-Radot, et Pagniez, ou américains, en particulier Schambaugh Jr et Rowe, ont imaginé des régimes spéciaux, « petits repas de base », ou « régime d'élimination » contenant un très petit nombre d'aliments peu anaphylactisants (nous en donnerons plus loin le détail). Leur efficacité permet alors de reconnaître l'intolérance digestive.

Mais, dans la plupart des cas, lorsque l'intolérance est suspectée sans qu'il soit possible de soupçonner quel est le réactogène, c'est aux traitements désensibilisants non spécifiques que l'on a recours. Leur efficacité ou leur inefficacité permet-elle d'affirmer ou d'infirmer le rôle de l'intolérance ? Il ne le semble pas. Leur inefficacité en effet dans des cas certains de rhume des foins, par exemple, ne permet pas d'en faire un critère absolu. Ils sont d'autre part très nombreux et comme les cutiréactions, leur utilisation courante ne va pas toujours sans difficulté.

A la suite des théories histaminiques de l'intolérance, toutefois, il semble qu'un traitement général de celle-ci, souvent efficace, soit né avec les anti-histaminiques de synthèse. Nous y reviendrons. Le mérite de ce traitement, si ses succès se confirment, serait grand : non seulement il ferait céder des affections jusque là très souvent rebelles, mais encore il deviendrait un moyen de diagnostic facilement utilisable et confirmerait par là même le rôle important de l'histamine dans les phénomènes de sensibilisation.

Tels qu'ils sont actuellement, les traitements de l'intolérance ne sont cependant pas efficaces à coup sûr et on ne peut donc en faire un critère indiscutable.

A la fin de cette revue des différents moyens de diagnostic de l'intolérance, nous sommes donc amenés à conclure qu'aucun des tests couramment employés n'est véritablement pathognomonique. Est-il donc impossible de diagnostiquer l'intolérance ? Nous pensons que ce

diagnostic, presque toujours très délicat, devra être basé non sur un ou deux critères, mais sur un faisceau de preuves. Il faudra en particulier tenir compte :

1° De la physionomie de la maladie, de son allure chronique et rebelle aux traitements habituels, de l'aspect particulier des muqueuses, et dans une certaine mesure de la présence de polypes muqueux, des antécédents et du contexte clinique enfin, qui peuvent révéler la présence de troubles du système neuro-endocrinien, et de manifestations dont on sait qu'elles sont réellement dues à une sensibilisation de l'organisme.

2° Des images radiologiques, dont la caractéristique est d'être fugace.

3° De la présence à un taux anormalement élevé des éosinocytes dans les muqueuses ou dans les sécrétions nasales.

4° De la positivité de tests cutanés si l'on croit bon de les pratiquer, avec cependant certaines réserves.

5° Enfin de l'efficacité de la thérapeutique, moyen empirique évidemment, mais qui a le mérite de guérir du même coup le malade.

La positivité du seul critère clinique ou radiologique ou par cuti-réaction ne nous paraît pas suffisante; nous croyons par contre qu'un taux élevé des éosinocytes dans les tissus doit faire soupçonner très fortement l'intervention de l'intolérance ; il en est de même pour l'efficacité du traitement. C'est surtout la positivité de trois ou quatre de ces critères qui fera le diagnostic.

La négativité d'aucun des critères ne doit faire éliminer la possibilité d'une intolérance.

Le diagnostic de l'intolérance apparaît donc comme un cheminement délicat, une appréciation souvent difficile de phénomènes individuels, donc malaisés à interpréter et où une grande prudence et une absence complète d'idées préconçues doivent aller de pair.

Nous avons dit, au début de ce travail, combien nous sommes frappés par le nombre de diagnostics d'intolé-

rance portés un peu à la légère. Tel se base uniquement sur l'allure périodique de l'affection, tel autre sur le seul aspect des muqueuses, ou sur l'image radiologique. Les auteurs américains font leur diagnostic avec le seul résultat des cuti-réactions. Nous croyons dans ces conditions que beaucoup de manifestations étiquetées « allergiques » ne le sont pas en réalité.

Mais alors, que faut-il penser de la fréquence des affections naso-sinusiennes d'intolérance ?

Nous envisageons essentiellement la question des sinusites maxillaires chroniques d'intolérance qui est la plus discutée. Le diagnostic de cette sinusite, nous le répétons, semble porté trop souvent sur la foi de signes insuffisants ; la mode est à l' « allergie » et il est facile de lui attribuer les phénomènes que l'on ne s'explique pas.

La réalité des sinusites chroniques attribuables à l'intolérance ne semble pas pouvoir être mise en doute. Certaines d'entre elles, répondent, comme nous l'avons montré dans le tableau clinique, à la plupart des critères de l'intolérance ; et on ne peut pas ne pas être frappé, en particulier, par le résultat souvent décevant des cures radicales des sinusites maxillaires, sans compter les échecs des ponctions et du traitement médical banal. M. F. Arbuckle a insisté, au 45e Congrès de la Société américaine d'Oto-Rhino-Laryngologie, sur ces échecs des cures radicales de sinusite maxillaire. Il cite l'observation personnelle suivante qui est très suggestive : « H..., âgé de 27 ans, souffrait de céphalées et de coryza; opération externe sur les sinus maxillaires et frontaux révélant du pus et des fongosités; échec. Seconde opération sur le sinus frontal : nouvel échec. On propose une troisième opération, mais le malade ne pouvait plus en faire les frais et il trouve qu'en supprimant le pain de son alimentation, maux de tête et écoulement disparaissent alors qu'ils se manifestent à nouveau dès qu'il se promène dans un champ de blé ».

Il y a donc des sinusites d'intolérance. Mais l'appréciation de leur fréquence est rendue extrêmement déli-

cate par les infections surajoutées dont l'existence ne fait aucun doute. Dans quelle mesure viennent-elles compliquer des sinusites d'intolérance pures, c'est-à-dire quelle est la proportion exacte des sinusites chroniques attribuables réellement à l'intolérance ? Il est très difficile de le préciser et seuls de longs et minutieux travaux permettront de donner une réponse à cette question.

A la lumière de ces faits, il est possible de juger les chiffres que nous avons cités sur les proportions des sinusites d'intolérance. Nous avons dit que G.E. Schambaugh Jr, attribuait à l'intolérance 70 % des sinusites chroniques. Il semble que ces chiffres soient exagérés (pas autant, cependant que ceux d'auteurs comme Van Aylé, pour qui toutes les sinusites chroniques sont d'intolérance). Arbuckle, lui, pense que cette proportion est de 50 % environ. Pour S. Salinger, il y aurait 17 % de manifestations sinusiennes dues à l'intolérance de façon évidente et 35 % de façon douteuse; dans ces 35 %, il existerait souvent une association d'infection véritable.

Ces derniers chiffres semblent beaucoup plus proches de ceux que l'on observe en réalité. Notre Maître le Professeur Portmann, estime que la plupart des chiffres donnés par les auteurs américains sont bien au-dessus de la vérité et insiste sur le fait qu'en France, les manifestations d'intolérance semblent beaucoup moins fréquentes qu'aux Etats-Unis où, d'autre part, on a une trop grande confiance dans les tests cutanés.

Ces considérations sont valables pour l'ensemble des affections naso-sinusiennes d'intolérance. Tant qu'on ne sera pas d'accord sur la terminologie et les moyens de diagnostic de l'intolérance, il sera hasardeux d'apprécier l'importance exacte de ces affections.

Il n'en reste pas moins que la réalité des maladies nasales et sinusiennes par intolérance devient plus nette chaque jour. Il ne faut plus considérer certaines rhinites, certaines sinusites chroniques comme une manifestation locale; elles exigent au contraire d'être intégrées dans un cadre général. Faute d'avoir suivi ce principe, bien des échecs thérapeutiques ont été essuyés.

TRAITEMENT

Délaissant volontairement toutes les médications symptômatiques, nous voulons au cours de ce chapitre, insister sur les traitements étiologiques et pathogéniques et plus particulièrement, sur les traitements qui visent à modifier le terrain intolérant ; en outre, nous étudierons de façon détaillée le traitement par les anti-histaminiques de synthèse.

Avant d'envisager le traitement de l'intolérance, cependant, rappelons encore que s'il existe une infection greffée sur cette intolérance, on doit toujours commencer par traiter cette infection. On emploiera pour cela les anti-infectieux habituels.

I. — Traitement des états aigüs :

Ce traitement est indiqué essentiellement dans les crises des rhinites spasmodiques, du rhume des foins en particulier. Il est d'une variété extrême, et nous n'envisagerons pas son étude, car c'est surtout un traitement symptômatique qui ne vise guère qu'à calmer passagèrement le malade. Il permet d'attendre l'effet du traitement étiologique que l'on doit entreprendre aussitôt. Chaque spécialiste a ses préférences, ses habitudes et il serait vain de proposer un produit plutôt qu'un autre.

Nous insisterons cependant sur deux thérapeutiques des crises :

1° la phénolisation du ganglion sphéno-palatin : elle agit sur le système neuro-végétatif des muqueuses naso-sinusiennes, et est un traitement logique en même temps qu'actif, mais dont malheureusement l'action est le plus souvent passagère et qu'il faut renouveler ;

2° les anti-histaminiques de synthèse : ils sont un moyen de traitement à la fois des états aigüs et des états chroniques, traitement qui lui aussi a le mérite d'être étiologique. Nous étudierons en détail cette thérapeutique un peu plus loin.

II. — Traitement des troubles chroniques.

A) Traitement médical.

1° Traitement symptômatique :

Il en existe des variétés innombrables, depuis les simples calmants jusqu'aux thérapeutiques plus complexes par l'ionisation au zinc (T.G. Wilson), par les injections ou les applications sclérosantes de courant galvanique (K.M. Houser), par la diathermie, par le radium, qui vise lui aussi à provoquer une sclérose (W.G. Scott-Brown, Lyons, T.G. Wilson).

Tous ces traitements sont décevants, souvent inutiles ou mêmes nuisibles.

2° Traitement étiologique :

Les traitements étiologiques sont encore très nombreux. Du moins ont-ils le mérite d'être logiques.

a) Suppression des réactogènes.

C'est un moyen évidemment séduisant. Si l'antigène est connu, la suppression est facile; s'il ne l'est pas, on peut parfois le soupçonner cependant ; étant donné la fréquence des intolérances alimentaires, même en ne connaissant pas exactement le réactogène, on peut appliquer un régime d'élimination qui, en outre, permettra parfois, d'arriver à la découverte du réactogène. Voici, par exemple, un régime de base proposé par G. E. Schambaugh Jr :

Viandes : bœuf, agneau bien cuit.

Fruits : poires en conserve, bananes, figues cuites.

Céréales : gruau.

Beurre.

Légumes : laitues, épinards, betteraves, choux de Siam, carottes, endives, pommes de terre.

Breuvages : thé.

Desserts : tapioca, bonbons au sucre.

Aliments défendus : blé (pain), œufs, lait sous toutes ses formes.

Condiments : sel, huile d'olive, sucre, sirop d'érable.

En ajoutant progressivement et prudemment à ce ré-

gime de base de nouveaux aliments, on peut réussir à déceler celui qui est nocif. D'ailleurs, la suppression à tout hasard du pain seul, peut parfois suffire, car cet aliment est à l'origine de nombreuses intolérances.

Nous pensons que ce procédé est une thérapeutique à la vue un peu courte, car on supprime bien l'élément déclenchant mais la sensibilisation reste et le sujet est à la merci d'autres réactogènes. Dans ces conditions, des mesures aussi minutieuses et difficiles à appliquer — du moins actuellement en France — que celles préconisées par les auteurs américains se justifient-elles ? Nous ne le pensons pas. Car voici, à titre documentaire, ce que propose encore Schambaugh Jr, pour la suppression des réactogènes que constituent les poussières, lesquelles, dit-il, interviennent dans 90 % des intolérances naso-sinusiennes, en excluant le rhume des foins :

« Tout d'abord, il faut faire des injections d'extrait de poussière. Ces injections doivent être pratiquées à des doses variables suivant les cas, et à des dilutions variant entre 1/100.000° et 1/10.000.000°. D'autre part, le malade doit vivre dans une « chambre dépoussiérée » que l'on obtient en observant les précautions suivantes :

— Pas d'habits dans la chambre ; la porte de la penderie doit être fermée.

— Pas de draperies, sauf des rideaux lavables que l'on doit laver une fois par mois.

— Pas de chiffons, sinon lavables et lavés aussi tous les mois.

— Pas de meubles surchargés.

— Oreillers et matelas seront recouverts d'une housse imperméable.

— Le couvre-pieds sera de coton et non de duvet.

— Les couvertures de coton aussi, non de laine: sinon on les lavera quatre fois par an et on les recouvrira bien avec les draps en haut et en bas du lit.

— Le plancher sera ciré ou vernis, nettoyé une fois par jour avec un balai huilé.

— Les moulures des meubles et les ressorts du lit

seront essuyés avec un chiffon humide ou huileux une fois par semaine.

— Tout ce ménage sera fait par une personne autre que le malade ou bien celui-ci devra travailler avec un masque ».

N'est-il pas aussi simple d'essayer de traiter le terrain ?

b) Désensibilisation spécifique.

Cette désensibilisation spécifique est semblable aux traitements précédents dans son principe. Les procédés en sont très courants; ils consistent à faire absorber par l'organisme de petites doses de la substance incriminée. On admet aujourd'hui qu'il ne se produit pas une véritable désensibilisation de l'organisme, mais plutôt une accoutumance au réactogène ; en effet, si les cuti-réactions étaient positives avant le traitement, elles le restent encore souvent après. (Pasteur Vallery-Radot, G. Mourig et Mme A. Hugo, Savy).

La sensibilisation demeure donc et si un résultat positif est obtenu, il n'équivaut qu'à la suppression du réactogène, non à l'amélioration du terrain.

Rappelons rapidement que les principales méthodes de désensibilisation spécifique sont :

— les cuti-réactions et les intradermo-réactions avec le réactogène nocif;

— la désensibilisation par voie digestive : on fait ingérer chaque jour au sujet des doses d'abord inoffensives du réactogène, puis peu à peu croissantes. Si on ignore la nature exacte du réactogène alimentaire, on peut utiliser la méthode du petit repas précédent le grand;

— la désensibilisation par la substance d'Oriel ; elle est pratiquement inapplicable en raison de la nécessité de pratiquer chez chaque sujet l'extraction de cette substance à partir des urines éliminées au moment de la crise. Cette extraction, suivant la technique de Thiers, est délicate et des succès non constants ne semblent pas compenser les difficultés rencontrées. Il faut rapprocher

de cette méthode, l'autocurothérapie de Jausion ; elle consiste à réinjecter sous la peau ou dans les muscles du sujet, tous les deux ou quatre jours, à dix reprises, 05,-1-1,5-2-3-4-5 cc d'urine fraîchement émise, aseptisée à l'aide d'une goutte de phénol-salyl par cc. Des résultats satisfaisants auraient été obtenus.

c) Désensibilisation non spécifique.

Le principe est d'accoutumer le sujet aux chocs en général. On y parvient par l'injection ou par l'ingestion de certaines substances qui provoquent de petits chocs ; il se produit immédiatement après une phase réfractaire qui rend impossible l'apparition d'un autre choc. En répétant les injections ou les ingestions, on finit à la longue par habituer l'organisme aux facteurs déclenchants au point qu'il peut cesser de réagir. Le mécanisme de ce traitement est en réalité incertain; il est seulement probable que les petits chocs répétés épuisent l'histamine des cellules. En tous cas, il semble qu'il s'agisse là encore d'une méthode d'accoutumance comme pour la désensibilisation spécifique (Pasteur Vallery-Radot), et que le terrain ne soit pas modifié. On risque donc de voir réapparaître l'intolérance une fois le traitement fini. Et d'ailleurs, « ces procédés ne se révèlent pas constamment efficaces et réussissent ou ne réussissent pas sans qu'il soit possible de prévoir les échecs ou les succès ». (Savy).

Les méthodes employées sont ici aussi multiples :

1° Autohémothérapie et autosérothérapie.

2° Peptonothérapie :

— Soit par ingestion de peptone avant les repas :

Lermoyez conseillait les cachets suivants :

Peptone de poisson : 0 gr. 10

— de viande : 0 gr. 30

pour un cachet n° 30.

Un cachet une heure avant le repas du midi et du soir.

— Soit par injections sous-cutanées ou intradermiques (Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier) : solution à 5 % en ampoules de verre neutre, stérilisées à 110° ; 1 à 5 cc tous les jours ou tous les deux jours.

3° Hyposulfite de soude :

— Par la voie digestive : 1 gr. d'hyposulfite avant chaque repas, les trois premiers jours de chaque semaine ; mais les doses peuvent être doublées et continuées pendant 10 à 12 jours. On le donne en potion (25 gr. d'hyposulfite dans 125 gr. d'eau distillée et 125 gr. de sirop de sucre). Si des troubles digestifs se produisent, on prend l'hyposulfite en pilules glutinisées de 0 gr. 25 au milieu des repas.

— Par voie intraveineuse : solution à 2 % stérilisée; de 2 à 10, 20 ou 30 cc par jour; trois injections par semaine, 10 à 12 au total.

4° Hyposulfite de magnésium :

— en comprimés de 0 gr. 60; 2 ou 4 par jour au milieu des repas;

— en injections intra-musculaires : 10 cc tous les jours ou tous les deux jours d'une solution à 10 %.

5° Sels de calcium :

— Lactate ou chlorure de calcium :
per os, 2 à 5 gr. par jour ;

— en injections intraveineuses, 5 à 15 cc tous les jours ou tous les deux jours d'une solution à 10 %.

— Gluconate de calcium :
en injections intra-musculaires ou per os.

6° Carbonate et bi-carbonate de soude :

Surtout le bi-carbonate, peu dangereux: 10 à 15 gr. par jour per os.

7° Histamine :

Les injections répétées de très petites doses d'histamine créeraient à la longue un état d'accoutumance contre les effets de cette substance lorsque, libérée massivement, elle provoque le choc anaphylactique.

On utilise soit la voie dermique ou sous-cutanée, soit les scarifications.

Fell, Marschall et Rodney, estimant que la désensibilisation impose de s'adresser à une substance possédant des propriétés antigéniques et que l'histamine seule ne possède pas cette propriété, ont créé une combinaison, l'azoprotéinate d'histamine. Mac Laurin (J.W.), a utilisé cette substance dans divers cas d'intolérance en Oto-Rhino-Laryngologie. Voici comment s'applique cette thérapeutique : sauf dans les urgences traitées par voie intra-veineuses, la conduite du traitement est la même chez tous les sujets :

Injection sous-cutanée de 1/20 de cc d'azoprotéinate le 1er jour.

Injection sous-cutanée de 1/10 de cc d'azoprotéinate le 2e jour.

Puis augmentation de 1/10 de cc, de deux jours en deux jours.

On atteint ainsi 1 cc et 4 injections de 1 cc sont faites, une par semaine.

Les huit semaines suivantes, injections de 0 cc 5.

Total : quinze semaines de traitement.

Dose totale : 9 cc 45 d'azoprotéinate d'histamine (qui contient 0,8 à 1 mmgr. d'histamine par cc.). Le malade est surveillé pendant 20 minutes après l'injection, une seringue d'adrénaline prête en cas de besoin, ce qui est rare. Les réactions sont surtout locales. Parfois, il

se produit une crise d'asthme, des vertiges, des céphalées, du coryza. L'augmentation de l'acidité du suc gastrique, qui était redoutée, ne se produit pas. Mac Laurin a appliqué ce traitement au cours des rhinites vasomotrices (et aussi dans les migraines, certaines dermatoses du conduit auditif externe et la maladie de Menière). Il ne donne pas ses résultats dans ces cas ; l'indication majeure est la Maladie de Ménière.

A notre connaissance on ne trouve pas d'azoprotéinate d'histamine dans le commerce en France.

8° Eosinate de cesium.
9° Extraits spléniques.
10° Pyrétothérapie.
11° Cardiasol.
12° Acide ascorbique.
13° Saignée.

Skeptophylaxie :

Cette méthode, due à Besredka, consiste à provoquer une anti-anaphylaxie temporaire avant que l'organisme ne soit mis en contact avec un produit nocif. Elle est utilisée surtout dans la prévention des accidents sériques (en injectant une petite dose de sérum quelques instants avant d'injecter la dose totale) et n'a guère d'application intéressante dans le domaine qui nous occupe, mais on peut considérer comme appartenant à la skeptophylaxie, la méthode de peptonothérapie prépandiale et du petit repas. En tous cas, son mécanisme s'apparente à celui de la désensibilisation non spécifique, et nous le répétons, ces médications laissent subsister le terrain de l'intolérance et ne pous paraissent pouvoir être considérés que comme des méthodes adjuvantes.

d) Chimiothérapie anti-histaminique (1) :

Puisque les accidents de l'intolérance semblent bien dus en fin de compte à la libération d'histamine dans la circulation à la suite des incitations neuro-végétatives, il était logique de chercher à neutraliser cette histamine. C'est à quoi visaient d'ailleurs l'adrénaline, l'éphédrine, le calcium, la vitamine C, la médication alcaline, le soufre, les sympatholitiques, utilisés dès qu'on eut décelé le rôle de l'histamine; mais ces médicaments ne sont pas des corps pharmacologiquement anti-histaminiques.

Les anti-histaminiques de synthèse sont des bases à noyau benzénique, de trois types, qui ont été découverts par M.D. Bovet et Mlle Staub, en 1937, dans le laboratoire de Fourneau. Halpern, en 1940, a poursuivi et étendu ces recherches et a découvert le 2325 RP et le 2339 RP (N. diméthyl-aminoéthyl, N. benzylaniline, vulgarisé sous le nom d'Antergan). Ces deux derniers corps sont des phénylènes-diamines substituées.

Le corps 2339 RP a été jusqu'en 1945 à la fois le moins toxique et le plus actif (sa capacité de protection du cobaye contre l'histamine était de loin la plus forte). La démonstration de ces propriétés avait été faite par Halpern au cours de l'étude de l'action de ce corps sur les organes isolés, sur l'asthme histaminique, l'asthme « allergique », le choc anaphylactique. Dans une autre série de dérivés pyridinés, D. Bovet et Mlle Walthert ont montré que le 2786 RP (N. diméthyl-amino-éthyl-N-paraméthoxy-benzy-amino-pyridine connu sous le nom de Néo-Antergan) a une activité sensiblement supérieure (il protège le cobaye entre 80 doses mortelles d'histamine et est 10 fois plus actif que le 2339 RP sur le bronchospasme histaminique) et qu'il est bien mieux supporté. Ainsi, lorsque l'histamine est en jeu, on peut compter sur des effets satisfaisants. Il n'en va malheureusement

(1) Nous nous sommes inspirés pour la rédaction de ce paragraphe de l'article du Docteur H. Léger, paru dans le *Journal de Médecine* de Bordeaux, juillet 1945.

pas de même en clinique où les résultats sont parfois plus décevants. S'il est probable, en effet, que l'histamine joue un rôle dans le déterminisme des phénomènes d'intolérance, ce rôle n'est peut-être pas constant. En outre, même si l'histamine est en cause, « on peut fort bien constater une inefficacité complète des anti-histaminiques, étant donné leur mécanisme d'action essentiellement pharmaco-dynamique et non clinique » (H. Léger). C'est pourquoi on ne peut attendre une action régulière et pronostiquer le succès avec sûreté. On obtient tantôt de brillants résultats, tantôt des échecs partiels ou complets.

Mode d'action. — Ces résultats inconstants sont peut-être explicables par le mode d'action des anti-histaminiques.

Le 2339 RP de Halpern, dit J.L. Parot, agit essentiellement sur la vaso-dilatation ; il n'empêche pas la libération de l'histamine, il agit seulement sur les tissus de façon à modifier leur réaction à l'histamine. Or, de telles modifications cellulaires sont variables avec les tissus et les individus.

De son côté, M. Mollaret explique l'inconstance de l'action des anti-histaminiques, par le fait que ce traitement strictement physiologique s'attaque à des réactions végétatives très mouvantes; c'est l'inéluctable rançon de tout effort de correction des dérèglements du système qui rythme les oscillations contradictoires de chaque moment de notre vie.

Posologie (du 2786 R.P.). — Celle-ci va donc être considérablement influencée par cette variabilité d'action ; telle dose faible qui donne un bon résultat chez un patient est inefficace chez un autre ; chez un même malade d'un jour à l'autre, la dose efficace peut varier du simple au double ou même au quadruple. Il faudra donc apporter dans la posologie une grande souplesse. Voici comment doit être établi ce traitement lorsqu'on emploie le 2786 RP (Néo-Antergan), ce qui est préférable à tous points de vue :

Le premier jour, on prescrit une dose moyenne de 0 gr. 60 en trois prises de 0 gr. 20, à la fin de chacun des trois principaux repas ; on peut conseiller dans certains cas de prendre la dose en six fois, soit un comprimé de 0 gr. 10 toutes les trois heures, en observant la précaution de faire absorber en même temps un peu de sucre ou quelques tranches de pain ; cette administration fractionnée a l'avantage de réaliser une imprégnation plus régulière de l'organisme. Des auteurs comme Ph. Decourt insistent beaucoup sur ce fractionnement ; l'action du médicament ne persiste en effet que pendant qu'il est en circulation dans l'organisme ; l'effet commence un quart d'heure à une heure après l'absorption et se prolonge pendant trois à quatre heures ; c'est pourquoi il y aura peut-être intérêt à poursuivre les prises même pendant la nuit dans certains cas. Trois éventualités sont alors possibles :

1° la dose prescrite est bien tolérée et donne un résultat satisfaisant. Il convient de la répéter plusieurs jours, puis la posologie journalière est diminuée jusqu'à ce qu'on aboutisse à la dose minima active ;

2° si le résultat cherché n'est pas obtenu et si l'intolérance du sujet le permet, on peut augmenter les doses jusqu'à 1 gr., 1 gr. 50 même, par étapes de 0 gr. 20. Il ne faut pas croire que la toxicité du produit ou l'intolérance du sujet qui peuvent limiter la posologie soient seuls responsables de l'inefficacité de la thérapeutique, en effet, des sujets ont pu supporter des doses très élevées, jusqu'à 2 gr. 50 par jour, sans en retirer de bénéfice ;

3° s'il se produit des troubles, on ramènera la dose de début à 0 gr. 20, en deux prises; les jours suivants, on augmentera progressivement jusqu'à 0 gr. 60 dans les 24 heures. Ce procédé favorise incontestablement la tolérance du sujet et permet de fixer rapidement la dose minima active. Cette dernière pourra être poursuivie aussi longtemps que l'affection le nécessitera.

Durée du traitement. — En effet, dans les cas de maladies chroniques — et c'est ce qui nous intéresse particulièrement — le traitement doit être poursuivi pendant des semaines et des mois. On s'efforce alors de déterminer la dose minima efficace et l'on s'y maintient aussi longtemps que cela est nécessaire. Les traitements très longtemps prolongés n'entraînent pas d'inconvénients fâcheux. Ph. Decourt et Pellerat ont poursuivi l'administration d'anti-histaminiques pendant plusieurs mois sans noter la moindre manifestation toxique. Il n'y a pas d'accoutumance et il semble même plutôt qu'on puisse diminuer peu à peu les doses en conservant la même efficacité.

Dans les rhinites spasmodiques qui sont pratiquement les seules manifestations aiguës que nous ayons à envisager, on doit obtenir un résultat en quelques heures, parfois en deux ou trois jours; si on doit dépasser ce laps de temps, on se trouvera bien souvent en face d'un échec. Cependant, il sera bon fréquemment de continuer un traitement de fond.

Posologie infantile. — L'enfant tolère bien le 2786 RP. On donne des doses allant de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par jour avant quatre ans, et de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 au-delà de cet âge (en dragées de 0 gr. 05).

Mode d'administration : Nous n'avons parlé jusqu'ici que de la voie digestive et c'est la plus courante. Mais si l'on désire éviter ses inconvénients ou bien si l'on veut obtenir une action rapide dans un cas aigü, on peut recourir aux injections (2 à 6 ampoules intra-musculaires d'une solution à 2,5 %, en ampoules de 2 cc. dans les 24 heures, ou même 1 à 2 ampoules intra-veineuses de la même solution dans les crises aiguës : J. Decourt et A. Brault). Souvent, on obtient ainsi un même effet avec une dose moindre que par la voie buccale; souvent, aussi, on aboutit à un certain résultat là où la voie buccale demeurait inefficace.

Incidents de la thérapeutique - Tolérance

Ces incidents peuvent survenir au cours du traite-

ment le mieux conduit ; ici comme pour la posologie se manifeste encore cette variabilité d'action des antihistaminiques.

Ces accidents ne sont pas graves, on peut les classer en trois catégories :

— troubles communs;
— troubles particuliers;
— accidents histaminoïdes.

1° Troubles communs.

Les plus fréquents sont les gastralgies, les vertiges et les céphalées.

Les douleurs gastriques consistent essentiellement en brûlures, en pesanteur, en nausées plus ou moins pénibles; elles surviennent surtout lorsqu'on fait absorber des doses égales ou supérieures à 0 gr. 60 par jour, et 0 gr. 20 à chaque prise. Les réactions sont tout à fait individuelles ; des sujets se trouvent bien de 0 gr. 80, d'autres supportent mal 0 gr. 10. Ces phénomènes d'ordre purement local, dus au contact irritant de médicaments avec la muqueuse gastrique, s'atténuent ou disparaissent si on fait absorber les comprimés au cours de petits repas avec quelques morceaux de sucre ou de l'eau bicarbonatée sucrée.

Les troubles de nature nerveuse sont aussi fréquents. Dans un nombre assez important de cas, les sujets se plaignent de céphalées, d'état vertigineux, de sensation de vide dans la tête ou de somnolence diurne ; parfois, il s'agit de sensation de froid, de malaise général, de bouffées de chaleur, de palpitations, d'angoisse ; mais parfois aussi, d'une sensation de bien-être.

Exceptionnellement, on a observé des phénomènes d'excitation, agitation nocturne, hallucinations, troubles psychiques, convulsions, ou des phénomènes de dépression. On a vu aussi apparaître parfois une fièvre médicamenteuse, probablement due à une perturbation d'origine centrale; elle survient soit dès le début du traitement, soit vers le neuvième jour.

Tous ces troubles régressent facilement ou disparais-

sent si on prend des précautions ou bien si on diminue, ou si on supprime, en dernier ressort, le médicament.

2° Troubles particuliers :

Ces accidents semblent appartenir spécialement aux antihistaminiques. Ils sont très variés.

Des congestions prostato-péritonéales avec dysurie, ont été observées chez des sujets d'un certain âge; leur mécanisme n'est pas connu; chez les jeunes, les oliguries constatées sont probablement dues à un phénomène réflexe d'ordre rénal. Signalons que la coloration brunâtre des urines en cours de traitement, due à l'élimination de certaines substances, n'a aucune signification pathologique.

Les éruptions biotropiques sont exceptionnelles.

L'apparition d'œdème a été signalée ; c'est un œdème brusque, transitoire, localisé surtout à la face.

3° Accidents histamininoïdes :

Ces accidents constituent une catégorie de faits rares, spéciaux, surprenants, mais des plus intéressants au point de vue pathogénique.

Il survient en effet, parfois, chez des sujets traités pour une affection attribuée à une libération d'histamine, des phénomènes dus précisément à cette libération d'histamine. Il y en a plusieurs types :

a) reprise plus intense de l'affection traitée après arrêt de la médication. C'est ce qu'on peut appeler la crise intensifiée différée;

b) exagération des troubles au cours du traitement comme s'il y avait réactivation;

c) apparition d'un équivalent à la suite de la disparition ou de l'atténuation de l'affection traitée (par exemple de l'urticaire survenant au cours d'un rhume des foins très favorablement influencé par les antihistaminiques).

On a émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces faits :

— accoutumance du tissu aux antihistaminiques;

— certains tissus peuvent se montrer particulièrement sensibles à l'histamine, tandis qu'ils présentent une insensibilité relative aux antihistaminiques ;

— les antihistaminiques ont la propriété d'élever le taux de l'histaminémie dans la plupart des cas. C'est un fait bien démontré s'expliquant par la suppression de la réaction d'hystaminolyse compensatrice à la suite de l'entrée en jeu des antihistaminiques : on comprend que ces augmentations de l'histaminémie puissent se montrer nocives vis-à-vis des tissus plus particulièrement sensibles.

Tous ces incidents de la thérapeutique sont caractérisés, nous le répétons, par leur bénignité.

Indications. — En ce qui concerne les affections naso-sinusiennes par intolérance, les principales indications sont classiquement :

— la rhinorrhée et le coryza spasmodique (H. Léger, J.L. Parrot, J. Celice, M. Perrault, P. Durel, Ph. Decourt). Ces affections sont les plus souvent indiquées comme pouvant bénéficier de ce traitement;

— la trachéite spasmodique.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune indication au sujet des rhinites chroniques et des sinusites chroniques par intolérance.

Résultats. — Ils sont encore fragmentaires, et les publications assez rares à ce sujet.

J.L. Parrot a traité un coryza spasmodique et a eu un échec complet avec des doses de 0 gr. 60 à 0 gr. 80 par jour. Gaté, Thiers, Cuilleret et Pellerat ont publié une série de huit rhinites spasmodiques traitées : il y a eu quatre sédations immédiates et deux échecs complets.

Nous avons personnellement employé le Néo-Antergan au cours de rhinorrhées, de rhinites spasmodiques, de rhinites et de sinusites chroniques. Nous nous sommes efforcés d'employer uniquement cet antihistaminique à l'exclusion de tout autre médicament (tout au moins initialement), pour apprécier exactement son effet. Malheureusement, beaucoup de nos cures sont

souvent trop récentes pour que l'on puisse en faire état quand on connaît l'évolution essentiellement chronique et coupée de rechutes de ces affections.

Voici en tous cas les observations de quelques malades suivis régulièrement depuis plusieurs mois dans le service de notre Maître, le Professeur PORTMANN. (Pour ces malades, nous n'avons pas fait de cuti-réactions pour les raisons que nous avons données plus haut ; nous nous sommes appuyés, pour avancer le diagnostic d'intolérance, sur l'ensemble des critères cliniques, radiologique, biologique, histologique et thérapeutique).

1° *Mme S... Jeanne, 44 ans, sans profession :*

Histoire de la maladie :

Hydrorrhée simple depuis un an, très influençable par le froid et la chaleur.

Antécédents :

Ablation d'un ovaire pour salpingite à l'âge de 24 ans.

Hystérectomie totale avec ablation de l'autre ovaire à l'âge de 34 ans pour fibrome.

Goître (avec basedowisme) opéré à 33 ans.

Bordet-Wassermann positif (découvert il y a deux mois, traitée).

Insuffisance hépatique.

Examen local :

Muqueuses pâles.

Pied de cloison et déviation postérieure à droite.

Dégénérescence de la queue du cornet inférieur à gauche.

Rien à signaler par ailleurs.

Examen général :

Malade fatiguée.

Troubles neuro-végétatifs de type amphotonique (dépression, bouffées de chaleur, pouls à 100. Réflexe oculo-cardiaque : inchangé).

Test à l'histamine : réactions moyennes.

Frottis nasal : pas de cellules éosinophiles.

Outre son traitement anti-syphilitique, la malade reçoit actuellement une ampoule de Benzo-gynestryl «5 » par mois (elle en a reçu 6 en tout). Ce traitement ne semble pas avoir modifié beaucoup sa rhinorrhée.

Traitement :

Le Néo-Antergan à 0 gr. 60 par jour est mal supporté. On descend à 0 gr. 40. Ce traitement prolongé plusieurs mois presque sans arrêt amène une diminution considérable de l'hydrorrhée qui persiste cependant et reparaît à l'occasion du froid ou du chaud. Après l'arrêt du traitement au début de la belle saison, la malade continue cependant son traitement endocrinien et trois mois après ne présente plus d'écoulement nasal.

2° *M^lle L... Odile, 16 ans, couturière.*

Histoire de la maladie :

Coryza spasmodique apériodique depuis deux ans, rebelle aux traitements simples.

Antécédents :

Insuffisance hépatique.
Père et mère hépatiques.
Exposée aux poussières par son travail.

Examen local :

Muqueuses pâles.
Mauvaise perméabilité nasale.
Pied de cloison à gauche.
Gros cornet inférieur gauche.
Queues de cornet inférieur et moyen des deux côtés.
Rien à signaler par ailleurs.

Examen général :

Rien à signaler au point de vue neuro-endocrinien.

Test à l'histamine : réactions très faibles et retardées.

Frottis nasal : rares cellules éosinophiles.

Traitement :

Néo-Antergan : 0 gr. 60 par jour ; bien supporté. La malade est soulagée ; seule l'obstruction nasale persiste, probablement due aux queues de cornet ; mais les muqueuses sont moins gonflées. Par contre lorsque la malade arrête le traitement, les symptômes réapparaissent.

3° *M^lle D... Jacqueline, 19 ans, culottière.*

Histoire de la maladie :

Eczéma généralisé survenu d'abord à l'âge de 9 mois, réapparu à l'âge de 9 ans, réapparu enfin à l'âge de 16 ans et persistant depuis.

Asthme typique depuis l'âge de 14 ans (puberté). Un peu amélioré actuellement.

Ces deux affections absolument rebelles à tous les traitements.

Coryza spasmodique depuis deux mois.

Sinusite maxillaire gauche.

Antécédents :

Œdème de Quincke, probable à 14 ans.

Intolérance alimentaire pour le lait, les œufs, les choux, la charcuterie, les sauces, les poissons, les coquillages.

Dysménorrhée.

La malade est culottière, exposée aux poussières; son asthme est améliroé lorsqu'elle ne travaille pas.

Examen local :

Défaut de perméabilité nasale.

Muqueuses très pâles, très gonflées, molles.

Muco-pus dans les méats moyens. Sinus maxillaire droit obscur.

Examen général :

Test à l'histamine : réactions importantes.
Frottis nasal : quelques cellules éosinophiles.

Traitement :

Cette malade ayant déjà pris du Néo-Antergan sans résultat, nous lui avons donné des peptones qui ont guéri d'emblée son eczéma, amélioré très légèrement son asthme (espacement des crises) et ont fait se raréfier un peu les éternuements.

Par la suite, ayant précisé que les doses de Néo-Antergan absorbées antérieurement avaient été très faibles, nous en avons redonné, à la dose de 0 gr. 60 par jour : amélioration de l'asthme dont les crises s'espacent encore. Coryza spasmodique inchangé. La sinusite a tendance à s'aggraver.

4° *M^me^ L... Sabine, 49 ans.*

Histoire de la maladie :

Coryza spasmodique apériodique survenu quelques mois après une hystérectomie à l'âge de 28 ans.

Très influençable par le froid.

Antécédents :

Urticaire il y a trois ans.
Intolérance alimentaire.
Céphalées.

Examen local :

Cornets pâles.
Cloison rouge.

Examen général :

Test à l'histamine : réactions moyennes.
Frottis nasal : pas de cellules éosinophiles.

Traitement :

Néo-Antergan : 0 gr. 60 pour jour : pas de résultat.

5° *M. M... Jean, 25 ans, étudiant.*

Histoire de la maladie :

Sinusite frontale gauche depuis trois mois avec céphalée.

Fatigue, mouchage de pus abondant.

Déjà amélioré par le traitement banal.

Antécédents :

Troubles vaso-moteurs des extrémités (sudation, sensation de froid).

Mère hépatique.

Examen local :

Sinus frontal gauche douloureux, opaque à la radiographie et à la transillumination.

Sinus maxillaire gauche obscur aussi.

Un polype muqueux dans le méat moyen à gauche.

Grosses amygdales.

Examen général :

Test à l'histamine : réaction vives.

Frottis nasal : pas de cellules éosinophiles.

Traitement :

Néo-Antergan 0 gr. 60 par jour. Au bout de une semaine l'amélioration déjà amorcée devient très nette.

6° *M^me^ B... Suzanne, 38 ans.*

Histoire de la maladie :

Sinusite chronique maxillaire bi-latérale depuis cinq mois. Rebelle aux traitements habituels. Avait déjà eu une sinusite bi-latérale, il y a trois ans, guérie apparemment par des ponctions et une saison à Luchon.

Antécédents :

Rien de particulier à signaler en dehors d'une hyperémotivité marquée.

Examen local :

Muqueuses nasales très pâles.

Muco-pus dans le méat moyen gauche.

Voile des deux sinus maxillaires à la transillumination et à la radiographie.

Examen général :

Test à l'histamine : réactions faibles.

Traitement :

Néo-Antergan : 0 gr. 60 par jour. On descend ensuite à 0 gr. 40 par jour, 20 jours par mois.

Amélioration de tous les symptômes (mouchage, céphalées, asthénie), mais ils persistent encore après quatre mois de traitement, très atténués.

7° *M^lle M... Gilberte, Cadillac, 20 ans.*

Histoire de la maladie :

Rhinite spasmodique surtout printanière avec hydrorrhée simple en hiver. En outre, mouche et déglutit du pus.

Gêne respiratoire nasale et céphalées.

Antécédents :

Dysménorrhée légère.

Troubles vaso-moteurs des extrémités importants, bouffées de chaleur.

Examen local :

Muqueuses rouges, gonflées, couvertes de muco-pus. Gros cornets inférieures des deux côtés.

Examen général :

Réflexe oculo-cardiaque inchangé.

Test à l'histamine : réactions faibles.

Frottis nasal : pas de cellules éosinophiles.

Traitement :

Néo-Antergan, 0 gr. 60 par jour. Pas d'amélioration.

8° *Mme L...*, 27 *ans.*

Histoire de la maladie :

Sinusite maxillaire gauche avec céphalées vives depuis trois mois.

Antécédents :

Dysménorrhée.
Hépatique.
Hyperémotive.

Examen local :

Gros cornets inférieurs, violacés, mous.
Muco-pus dans les méats.
Sinus maxillaire gauche obscur.

Examen général :

Réflexe oculo-cardiaque : inchangé.
Test à l'histamine : réactions assez vives.
Frottis nasal : pas de cellules éosinophiles.

Traitement :

Néo-Antergan : 0 gr. 60 par jour. Le traitement n'est pas supporté et l'état reste inchangé.

9° *M. R...*, 60 *ans.*

Histoire de la maladie :

Mutilé de guerre dont une balle entrée par la tempe droite et sortie par la gauche, a coupé le nerf optique d'un côté, fait éclater la globe oculaire de l'autre, et brisé les os propres du nez. Présente depuis six mois un écoulement nasal postérieur provoquant des brûlures de la gorge et du larynx. Tous les traitements habituels sont sans effet.

Antécédents :

Rien à signaler.

Examen local :

A droite, muqueuses pâles et gros cornet inférieur mous; cloison déviée.

A gauche, cloison très déformée, anfractueuse, muqueuses pâles aussi.
Gorge et larynx irrités.

Examen général :

Rien à signaler.

Traitement :

Néo-Antergan : 0 gr. 60 par jour (asthénie).
Plus d'écoulement à droite. Ecoulement très diminué à gauche. Presque plus de brûlures.

***

Que nous enseignent ces quelques observations choisies parmi les plus intéressantes et suffisamment anciennes ? (Nous avons d'autres résultats favorables, mais peu anciens).

Sur ces neuf malades, nous avons obtenu :

Deux améliorations très nettes : malade n° 2 tout d'abord ; il ne s'agit pourtant pas d'une guérison puisque la suppression du traitement a amené la réapparition des troubles. Malade n° 5 ensuite ; pourtant l'intolérance est douteuse chez lui malgré tout.

Trois améliorations moyennes : malades n° 1, 6 et 9.

Une amélioration très peu marquée : malade n° 3.

Trois échecs.

L'action la plus efficace a été obtenue dans une forme pure sans infection ou surinfection, mais dans ce cas, un traitement de quatre mois n'a pas suffi à guérir réellement la malade (n° 2).

Les conclusions que nous pouvons faire, avec prudence à cause du nombre encore insuffisant de nos malades, s'accordent avec celles des auteurs qui ont étudié cette question :

— d'une part, les antihistaminiques ne sont, eux aussi, qu'un palliatif; ils n'agissent que sur le dernier relai du mécanisme de l'intolérance et non sur le terrain neuro-endocrinien, base de toute intolérance (J.L. Parrot).

— d'autre part, et par voie de conséquence, les antihistaminiques de synthèse ne doivent pas être employés seuls. « Ces corps qui n'agissent contre l'histamine qu'au niveau des effecteurs doivent être aidés dans chaque cas particuliers par une ou plusieurs thérapeutiques anti-allergiques classiques et surtout par celles qui tendent à modifier profondément et durablement les réactions de l'organisme et de l'organe effecteur ». (M. Pernault et J. Vignalon). En tous cas, lorsque l'intolérance n'est pas pure et qu'une infection est surajoutée, un traitement anti-infectieux devra être entrepris avant toute chose.

Si nous nous sommes étendus si longuement sur les anti-histamoniques de synthèse, c'est que ces produits sont extrêmement intéressants et promis à un avenir fructueux. Il est certain que leur emploi n'est pas encore parfaitement codifié et qu'on n'a pas exploité toute leur puissance (personnellement, nous n'avons employé que des doses moyennes, mais nous réservons d'employer des doses beaucoup plus fortes à l'avenir). D'autre part, il existe depuis peu de nouveaux antihistaminiques beaucoup plus puissants et mieux tolérés : nous n'en parlerons pas, parce que nous n'en avons pas encore une expérience suffisante (3015 RP et 3277 RP).

Ce traitement, vu les difficultés que l'on a améliorer le terrain, doit donc devenir une thérapeutique de premier plan, à condition de le prolonger longtemps et de l'associer à d'autres thérapeutiques. A l'abri de cette protection, qui est un pas plus en avant dans le mécanisme de l'intolérance, peut-être sera-t-il plus facile de désensibiliser à proprement parler l'organisme. Enfin, s'il est prouvé que les manifestations de l'intolérance sont réellement dues à une libération d'histamine dans la circulation et si on met au point des antihistaminiques agissant encore plus spécifiquement, nous aurons là un moyen de diagnostic des états d'intolérance probablement supérieur à tous ceux que nous possédons.

e) Médication neuro-endocrinienne.

C'est le véritable traitement de l'intolérance, celui qui essaiera non pas de rétablir le système neuro-endocrinien dans son état initial, ce qui est sans doute illusoire, mais de le rapprocher autant que possible de l'état normal, celui qui parviendra peut-être à briser le cercle vicieux des dérèglements neuro-végétatifs et endocriniens réagissant l'un sur l'autre.

Il faut bien dire que ce traitement sera extrêmement délicat ; nous savons en effet combien les thérapeutiques endocriniennes sont difficiles à manier et combien, d'autre part, les produits à opposer au dérèglement du système neuro-végétatif sont d'action incertaine

A. — Traitement des troubles neuro-végétatifs.

Il ne semble pas que les médications habituelles, telles que l'adrénaline et l'éphédrine, la belladone et l'atropine, le tartrate d'ergotamine ou les calmants généraux comme le gardénal et les bromures, soient d'une bien grande efficacité, du moins à longue échéance.

M. Vernet, se basant sur l'hypothèse de l'hypoexcitabilité du vague, a préconisé le jaborandi ; il emploie l'extrait total hydroalcoolique éthéré de jaborandi, ou « Néo-pancarpine ».

Doses : allant de 10 gouttes ou un granulé de « Néo-pancarpine », soit 8 à 10 centigrammes d'extrait total, 3 à 4 fois par jour après les repas, jusqu'au double et même plus.

Cesser progressivement.

Répéter les doses à intervalles de 3 heures.

Dans les cas graves, fortes doses et à n'importe quel moment de la journée.

Le traitement est à continuer pendant et entre les crises, s'il y en a, jusqu'à la guérison complète avec des doses moyennes de 3 ou 4 granulés, ou 30 à 40 gouttes par jour. En général, le traitement dure quelques semaines (deux ans au maximum).

Pas d'intolérance ni d'accumulation.

Le jaborandi serait, pour M. Vernet, une sorte d'hormone du vague; il agirait entre les crises et non sur les crises, et acheminerait progressivement vers la guérison.

Il existe aussi une solution isotonique stérile à 0,15 centigr. d'extrait total par centimètre cube : la « Rhinofluine », utilisable localement. M. Vernet prétend avoir eu d'excellents résultats par cette méthode.

Halphen, Maduro et Ferrier conseillent les deux types de thérapeutique que voici :

— Thérapeutique sympathicotonisante.

Le calcium donne de bons résultats; les auteurs emploient le gluconate de calcium à 10 % ; 5 cc. en moyenne par jour, plutôt par voie intra-veineuse, plus active; l'adjonction de vitamine D ne semble pas indispensable. On peut associer adrénaline et calcium, mais dans ce cas il semble que l'éphédrine soit supérieure à l'adrénaline.

L'adrénaline seule est décevante.

— Thérapeutique vagotonisante :

L'acétylcholine est utilisée aux doses de 10 à 20 centigrades, en injections intra-musculaires, une injection tous les deux jours, dix à douze en tout.

Le potassium est administré avec la potion suivante :

Citrate de potassium		10 gr.
Bicarbonate de potassium		1 gr.
Teinture de vanille Teinture de canelle	ââ.....	1 gr.
Sirop simple		100 gr.
Eau distillée		1.000 gr.

Un verre à madère par jour.

Ces traitements auraient donné de très bons résultats à leurs auteurs, mais il n'est pas toujours aisé de distinguer les sympathicotonies des vagotonies.

D'une manière générale, une bonne hygiène sera aussi recommandée ; on est souvent frappé par l'amélioration

que présentent les malades lors d'un séjour à la campagne, par exemple, où leur système neuro-végétatif fonctionne dans de meilleures conditions.

Enfin, si une affection qui a pu léser le système neuro-végétatif (comme la syphilis) est décelée, il faudra la traiter.

L'action sur le système neuro-végétatif pourra aussi être locale; elle revêt alors deux aspects bien différents : ce sont les cures minérales et la phénolisation du ganglion sphéno-palatin.

Les cures minérales sont particulièrement indiquées. H. Flurin, pour agir sur le terrain, les préconise vivement. Le Mont-Dore est efficace mais surtout les cures sulfureuses : à ses affets anti-infectieux et de renforcement de la vitalité des muqueuses, le soufre ajouterait en effet, une action sur l'équilibre vago-sympathique. La phénolisation du ganglion sphéno-palatin (ou encore la cautérisation ignée discrète des zones réflexogènes du tubercule de la cloison et la branche montante du maxillaire supérieur) est un traitement d'effet passager ; il permettra d'attendre l'action du traitement de fond.

B. — Traitement des troubles endocriniens (d'après Halphen, Maduro et Ferrier).

Il se résume presque tout entier dans le traitement du syndrome de dysharmonie hypophyso-génitale.

1° Chez la femme.

Le traitement comporte trois modalités :

a) si l'activité hypophysaire est normalisée par l'activité ovarienne on ne doit pas la débrider en s'attaquant à l'ovaire ; il faut agir sur l'hypophyse ; l'inhibition de l'hypophyse se fera par la testostérone;

b) si au contraire l'activité hypophysaire est inhibée sauf aux périodes de menstruation et de quinzaine, on se contentera du seul traitement antiœstrogène, et l'antiœstrogène de choix est la Lutéine. On peut y ajouter l'opothérapie mammaire. Si le débridement hypophy-

saire est insuffisant, il faut ajouter des extraits hypophysaires totaux ;

c) s'il existe à parts égales des phrases rythmées d'activité excessive et d'inhibition de l'hypophyse, il sera bon de tenter l'inhibition hypophysaire aux périodes optima, et de formuler par ailleurs une thérapeutique antiœstrogène.

S'il existe d'autres déficiences endocriniennes, par exemple thyroïdienne, il faudra naturellement les traiter aussi.

2° Chez l'homme.

L'acétate de testostérone sera l'hormonothérapie de choix.

3° Chez l'enfant.

Il ne faudra employer les hormones qu'avec beaucoup de prudence.

Nous estimons d'ailleurs que le traitement hormonal, extrêmement délicat, nous le répétons, doit être conduit par un endocrinologiste, en accord avec l'oto-rhino-laryngologiste.

Quels sont les résultats de ce traitement neuro-endocrinien ? Ils paraissent extrêmement encourageants à Halphen qui attribue ses échecs soit à une mauvaise interprétation des troubles neuro-végétatifs ou endocriniens, soit à une erreur dans la conduite du traitement. Il avoue cependant qu'il y a des insuccès mal explicables et il émet l'hypothèse que certaines intolérances puissent acquérir à la longue une autonomie et ne plus répondre au traitement ; d'autre part, ajoute-t-il, on sait combien sont difficiles les traitements endocriniens en raison de la vaste interdépendance du système endocrinien tout entier.

Il ne faut pas oublier en effet que par ce traitement, on s'attaque, comme le dit Mollaret, au système qui rythme toutes les oscillations de chaque moment de notre vie, qui préside à tous les automatismes régulateurs.

Comment donc s'étonner s'il est difficile de diagnostiquer quelle partie de ce mécanisme souffre, et de savoir comment il faut la traiter ? C'est pourtant là la base de toute thérapeutique de l'intolérance et il est certain que par des travaux patients, on résoudra peu à peu les inconnues de ce problème.

B. — Traitement chirurgical.

Le traitement chirurgical de l'intolérance naso-sinusienne est, dit T.C. Wilson, « la bouteille à l'encre de la chirurgie ».

C'est dire les controverses que ce sujet soulève. A la position extrême d'une partie des auteurs américains, qui prétendent ne plus faire opérer une seule sinusite, on doit opposer une position plus interventionniste qui est logique.

Il faudra opérer en général, les malades que l'on opérerait si on ne soupçonnait pas l'intolérance ; cela signifie qu'on traitera chirurgicalement les sinusites qui, malgré un traitement anti-infectieux continueront de suppurer, ou les sinusites hyperplasiques simples, car l'hyperplasie de la muqueuse ne regressera certainement pas par le seul traitement médical ; qu'on enlèvera les polypes muqueux qui obstruent les fosses nasales, en y associant le curetage de l'éthmoïde ; qu'on cautérisera ou qu'on résèquera en partie les cornets trop volumineux. Mais ce que l'on cherchera à éviter, ce sont les interventions trop mutilantes, les réinterventions multiples sur une polypose nasale récidivante par exemple, où les opérations successives finissent souvent par transformer les fosses nasales en un véritable cloaque ; dans ce but, on évitera de laisser survenir les récidives qui sont en puissance dans la muqueuse sensibilisée par un traitement médical bien étudié. C'est dans cette association que réside essentiellement la modification à apporter au traitement chirurgical lorsqu'il s'attaque à l'intolérance ; il ne faut plus employer la chirurgie seule, il faut l'associer au traitement médical.

Quant aux malformations nasales, de la cloison en particulier, on ne les enlèvera que si on estime qu'elles gênent la perméabilité nasale ou si on la preuve qu'elles provoquent réellement une irritation. Il faudra donc être réservé et associer là aussi le traitement médical.

Voici un résumé du traitement qui pourrait être un guide général, à la condition de ne pas prendre ce mot trop au pied de la lettre; n'oublions pas que l'intolérance est un phénomène essentiellement personnel et que pour chaque malade, la thérapeutique doit être adaptée et modifiée suivant les réactions du sujet, avec beaucoup de doigté.

1° En cas d'une manifestation aiguë (rhume des foins) :

Calmants habituels (adrénaline, éphédrine, etc.).
Anti-histaminiques de synthèse.
Phénolisation du ganglion sphéno-palatin.
Commencer en même temps le traitement de fond qui est aussi celui des états chroniques.

2° En cas de manifestations chroniques :

A) s'il y a infection, commencer avant tout par la traiter;

B) traiter ensuite l'intolérance proprement dite :

a) Traitement neuro-endocrinien :

— Troubles endocriniens.

Si l'oto-rhino-laryngologiste décèle des troubles endocriniens, il confiera le malade à un endocrinologiste qui s'efforcera de rétablir la bonne marche des glandes endocrines.

— Troubles du système neuro-végétatif.

On peut dire que presque à coup sûr, il existe des troubles dans ce domaine. On essaiera de distinguer ce qui revient au vague ou au sympathique.

— Hypervagotonie : moitié des sujets environ. (R.O.C. augmente (c'est-à-dire ralentissement

important du pouls); pouls lent; tension artérielle basse; bouffées congestives; face pâle; tendance à l'acrocyanose, sudation, frilosité; tendance à la bradypnée ; dépression morale; signe de Chvostek) : traitement sympathicotonisant par calcithérapie associée ou non à l'éphédrine.

— Hypersympathycotonie : aussi fréquente R.O.C. inversé ou inchangé ; pouls rapide ; tension artérielle élevée; réflexes vifs; dermographisme) : traitement par le couple acétylcholine-potassium.

— Amphotonie : dans ce cas, il est sans doute indiqué de faire alterner les traitements.

— Jaborandi dans tous les cas si l'on en croit M. Vernet.

— Hygiène générale.

— Cure minérale sulfurée si cela est possible.

— Phénolisation du ganglion sphéno-palatin.

b) Anti-histaminiques de synthèse.

c) Adjuvants : désensibilisation non spécifique par les peptones par exemple, de préférence en injections.

d) Si on a pu déceler avec précision un antigène, le supprimer ou l'annihiler par désensibilisation spécifique. Régime hypotoxique en cas de troubles hépatiques ou si l'on soupçonne une intolérance alimentaire.

e) Traitement chirurgical s'il est nécessaire, mais toujours lui associer le traitement médical.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, à l'appui de laquelle nous regrettons de ne pouvoir apporter un plus grand nombre d'observations cliniques et une plus grande expérience, quelles conclusions pratiques pouvons nous tirer, puisqu'aussi bien ce sont essentiellement des directives utiles à la pratique courante que nous avons avant tout essayé de trouver ?

L'intervention de l'intolérance dans la genèse de certains troubles naso-sinusiens, caractérisés avant tout par leur allure chronique et leur résistance au traitement banal, ne peut être mise en doute. Mais il est difficile d'apprécier l'importance de cette intervention, d'autant que l'infection se surajoute très souvent à l'intolérance, et lui donne alors une allure trompeuse.

Le diagnostic et le traitement de ces affections naso-sinusiennes d'intolérance s'appuient sur la pathogénie de l'intolérance; celle-ci quoiqu'encore imparfaitement connue, met néanmoins en évidence le rôle capital d'un terrain neuro-endocrinien et parfois digestif spécial, ainsi que la participation probable de l'histamine dans le déterminisme des phénomènes cliniques.

Le diagnostic de ces affections sera un diagnostic presque toujours difficile, minutieux, au cours duquel il ne faudra pas s'attendre à trouver, dans la plupart des cas, de symptômes nettement caractéristiques; en général la preuve de l'intolérance sera faite par un faisceau de signes qu'on saura apprécier à leur juste valeur, ce qui ne va pas sans quelque difficulté.

Le traitement devra être appliqué avec autant de souplesse et de discernement. Mais il est une règle qu'on ne doit pas transgresser, c'est de toujours chercher à améliorer le fonctionnement du système neuro-endocrinien dont le dérèglement est la base de l'intolérance. Peut-

être les antihistaminiques de synthèse ouvriront-ils une ère fructeuse de ce traitement. La thérapeutique chirurgicale, prudente, ne devra viser qu'à rétablir les cavités naso-sinusiennes dans leur état primitif autant que faire se peut, et sera toujours associée au traitement médical.

Enfin, une terminologie convenablement choisie est nécessaire pour la bonne compréhension de ces phénomènes; elle aidera à accomplir plus aisément des progrès dans l'interprétation du mécanisme de l'intolérance qui est une manifestation active de la vie même de l'organisme et qui doit prendre place à côté des grandes conceptions pathogéniques de la Médecine comme l'infection ou l'intoxication. Ces progrès permettront eux-mêmes un diagnostic plus facile et plus sûr et une thérapeutique plus efficace. La terminologie qu'a proposée TZANCK nous a parue judicieuse ; c'est pourquoi nous suggérons son utilisation.

Vu :

Bordeaux, le 9 Novembre 1948.

Le Doyen,

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 10 Novembre 1948.

Le Recteur,

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons étudié essentiellement les publications postérieures à 1935. La bibliographie antérieure à cette date se trouve dans la thèse de BROCARD (Paris 1939), dans l'ouvrage de A. LUMIÈRE (Anaphylaxie. Paris 1932), dans la Monographie de M. VERNET (Sensibilisation anaphylactique. Asthme et coryza spasmodique. Paris 1926), et dans la thèse de J. LERMOYEZ (Paris 1922).

H.C. ANDERSEN. — Polypes du nez et sinusite hyperplasique. (Acta oto-laryng. Copenhague 1943. Sup:. 50.290 p.) In Annals oto-laryng. 1946, p. 287.

E. ARON et A.D. HERSCHBERG. — Choc anaphylactique et cholinestérase sérique. Presse Médicale n° 28, 10 mai 1947, p. 314.

E. AUBERTIN. — Antihistaminiques de synthèse. Journal Médecine de Bordeaux. N° 19-20, 1942, p. 606.

P. BERDAI. — Traitement local de sinusites avec le sulfathiazol. - Acta oto-laryng. Stockholm 1945; 33,3, p. 245-253. In Annales oto-laryng. 1946, p. 613.

BOUCHET. — Les sinusites séreuses. Rapport avec l'allergie. (Journées dentaires de Paris. 26 novembre 1936. In Revue stomato, n° 2. Février 1937.

BOUCHET et ANDRÉ. — Les sinusites maxillaires allergiques microbiennes. Société de laryngol. des Hôpitaux de Paris. 15 novembre 1943. In Annales oto-laryng. 1944-1945. Tome 12.

BOUCHET et LABAYLE. — Sur les éruptions bulbeuses des voies respiratoires supérieures. Annales oto-laryng. 1946, p. 293.

BLAMOUTIER. — Allergie digestive. Sensibilisation à un produit de désintégration de la protéine alimentaire. Presse Médicale, 23 mars 1945. P. 162.

L. BORY. — Intolérances et désensibilisations. Presse Médicale, 18 mars 1944, p. 83.

G. BRAY. — Allergie nasale (rhume des foins non compris). Journal of laryngologie and otologie. Vol. 58, Juin 1943 (London).

BROCARD. — Conceptions actuelles de l'allergie nasale. Thèse. Paris 1939.

D.B. BUTIER, G.J. GREENWOOD et A.C. IVY. — Réduction de pression atmosphérique comme moyen de traitement des sinusites para-nasales. Arch. of oto-laryng. Chicago 40, 4 october 1944, p. 266-74. In Annals oto-laryng 1946, page 614.

L. CAILLON. — La thérapeutique des maladies d'intolérance. L'Avenir Médical n° 6, Juin 1936, n° 7 Juillet, Août 1936.

J.A. Munro CAMERON. — Investigation of part played by allerfy or sensitization as factor in predisposing mucous membrane of nasal passages and paranasal sinutes to infection and ist bearing upon treatment of disease of these cavit es. Journal of laryng. and otologie. 50 July 1935, 493-510.

J. CELICE, M. PERRAULT et P. DUREL. — Utilisation clinique des anti-histaminiques de synthèse. Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 3 Juillet 1942.

H.P. CHATELLIER. — A propos d'un cas de polypose nasale récidivante et déformante. Annales oto-laryngol. 1946, page 202.

L. CHAVANNE. — Hydrorrhée nasale simple thyroïdienne. Société oto-rhino-laryngologie de Lyon. 13 mars 1944. In Annales oto-laryng. 1944-45. Tome 12.

A. I. COHEN. — L'allergie et ses relations avec la sinusite et les conditions nasales associées. Arch. of oto-laryng. Chicago, Mars 1935 - 21 n° 3. In Annales oto-laryng. Janvier 1936, p. 110.

D.M. COWIE, B. JIMENEZ. — Cytologie examination of nasal smears of sensitized and non sensitized persons wiht nasal symptoms with special references to eosinnphil count and to simultaneous blood count. - Arch. Int. Med. 57, 85, 93. Janvier 1936.

DANIELOPOLU. — Le choc paraphylactique acétylcholonique et le choc paraphylactique histaminique. - Presse Médicale, 9 Octobre 1943, p. 555.

— Pathogénie de la maladie du sérum, des infections et d'autres maladies spécifiques (nouvelle conception). Presse Médicale, 22 avril 1944, p. 114.

— Mécanisme de l'anti-paraphylaxie. Déductions thérapeutiques. Presse Médicale, 7 Décembre 1946, page 83.

— Etude comparative des médicaments frénateurs. Académie de Médecine, 22 Octobre 1946. - In Presse médicale, 2 Novembre 1946, p. 736.

DANIELOPOLU. — Le rapport acetylcholine-cholinesterase. - Conditions de production du choc acethylcholinique et conditions défavorisantes. - Académie de Médecine, 22 Octobre 1946. - In Presse Médicale, 2 Novembre 1946, page 736.

— Sur le rôle de l'acétylcholine dans la production du choc paraphylactique. - Presse Médicale, 26 Octobre 1946, p. 715.

Ph. DECOURT. — Traitement de l'asthme par les antihistaminiques. Société Médical des Hôpitaux de Paris, 26 Juin 1942.

J. DECOURT, A. BRAULT. — Emploi du 2339 R.P. en injections intra-veineuses dans le traitement de la crise d'asthme. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 16 Oct. 1942.

L. DEROBERT. — Eosinophilie générale et locale (BAILLÉRE, Paris 1942). In Journal Médecine de Bordeaux - Juin 1945, p. 353.

A.A. EGGTON. — Preuve expérimentale de l'hormone gonadotrope dans les muqueuses nasales et sinusiennes. - The laryngoscope - St-Louis - Février 40, 50, 2, p. 191, 194. In Annals oto-laryng. 14 Mai 1945. Tome 12.

A.R. EVERETT. — Traitement local des sinusites aigues et chroniques par la pénicilline et le sulfathiazol. - Archives of oto-laryngol. Chicago 44,4 - Octobre 1946, p. 468-73. In Annales oto-laryng. 1946, p. 613.

N. FIESSINGER. — Les réactions de terrain. Anaphylaxie - Choc - Intolérance. - Les Sciences médicales, 31 Juillet 1936, page 191.

N. FIESSINGER et GADIOS. — Hyperergie cutanée histaminique acquise dans l'urticaire. - Presse Médicale, 6 Janvier 1945.

H. FLURIN. — Les sinusites allergiques et leur traitement hydrominéral. - Gazette Médicale de France, 1er numéro de Juin 1944.

A. GASSET, R. JAHIEL et M^me^ S. DELAUNEY. — La sensibilisation endogène et son rôle en pathologie. - Presse Médicale, n° 37, 8 Mai 1937, p. 697.

M.G. GOUFAS. — L'auto-ouro-thérapie dans le coryza vaso-moteur astmatiforme. Société laryngologie des Hôpitaux de Paris, 17 Décembre 1945. In Annales oto-laryng. 1946, page 64.

GROVE et COOKE. — Etiologie et nature de la sinusite chronique hyperplasique. - Archives of oto-laryng. Chicago 18,

n° 5 Novembre 1933. In Annales oto-laryng. Février 1935, p. 255.

P. GUICHARDOT. — Exploration de la réaction cutanée à l'histamine en dermatologie. Thèse Lyon 1946.

E. HALD. — 200 cas d'allergie nasale. - Acta oto-laryng. Stockholm 31,1 - 1943, p. 23,31. In Annales oto-laryngologie 1947, n° 1, 2.

J. HALLE. — Manifestations allergiques en oto-rhino-laryngologie. - Laval Médical (Québec). N° 1 - Janvier 1946. - Vol. 11, page 13.

F.K. HANSEL et C.C. CHANG. — Relations entre l'allergie et la tonsillectomie chez les enfants. Arch. of oto-laryngology, Chicago, Janvier 1940, 31, 1 ; p. 52. In Annales oto-laryngologie 1944-45. Tome 12.

I. J. HAUSE et W.P. WORK. — Traitement de la sinusite par la pénicilline. - Arch. of oto-laryng. Chicago, 41, 3 Mars 1945, p. 169. In Annales oto-laryng. 1946, p. 614.

HAUTANT. — Allergie nasale in Nouveau traité de pathologie interne de C. Laubry. Doin Ed., Paris, 1938.

J.C. HEALY. — Evolution du diagnostic des allergènes. Annales of otology rhinology and laryngology. - Décembre 1946, n° 4. - In Annals oto-laryng. 64, 1947, n° 10. Octobre 1947, p. 602.

L. HEDON. — Précis de Physiologie. G. Doin Ed., Paris 1939.

G. HIGGUET. — Oreille et Allergie. - Annales oto-laryng, 13. 1946, n° 2, 3. Mars-Avril, p. 124, 131.

F.T. HILL. — Les progrès en O.R.L. depuis 1937. The Annals of O.R.L. St-Louis 55. 1 Mars 1946, p. : 128-135. In Annales oto-laryng. 1946, p. 279.

K.M. HOUSER. — Le nez allergique. Arch. laryngol. Chicago. - Vol. 44, 1946 - p. 563.

R. JAHIAL. — De l'anaphylaxie alimentaire et de la désensibilisation « per os », par le procédé de Besredka. - Presse Médicale n° 51. 25 juin 1930, p. 866.

H. JAUSION, R. GIARD et G. MARTINAUD. - L'auto-ouro-thérapie. Presse Médicale, n° 76. 23 Septembre 1933, p. 1467.

A. JACQUELIN et CHAIT. — L'asthme et le nez. Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris. In Annales oto-laryng. 1936, pages 420, 555.

A.P. JENSEN. — Polypes du nez et allergie. - Acta-oto-laryngol. Stockolhm 1942, 20, 5, p. 440, 451.

A. JORGENSEN et M.R. MELGAARD. — Traitement de la sinusite frontale par la ponction suivant la technique de Beck. - Acta oto-laryng Stockholm, 33,1. Février 1945, pages 36, 34. In Annales 1946, p. 613.

V.J. KELLEY. — Méthode de dépistage des allergènes dans le sang en oto-laryngologie. - The Annals of otology-laryngology and rhinology. Vol. 55. N° 4. Décembre 1946. In Revue laryngologie, otologie et rhinologie n° 6. - Août 1947, p. 475.

J.H. NIER. — Analyse des rhumes dans l'industrie. - Arch. of oto-laryng. Chicago 41,6, Juin 1945, p. 395, 507. In Annales oto-laryng. 1946, p. 611.

J. KRACH et A. NORGAARD. — Méthode de numération dans les sécrétions nasales chez les sujets atteints de rhinite allergique. - Acta oto-laryng. Stockholm - 31,6 1943. P. 445-453. In Annales oto-laryng. 64 - 1,2 1947. Page 113.

LABORIT et MARCHAND. — L'anaphylaxie vue sous le jour de l'activité cholinestérasique. - Presse Médicale, 17 Août 1946, p. 533.

Mac LAURIN (J.W.). — Désensibilisation par l'histamine (azoprotéinate d'histamine) dans le vertige, les céphalées périodiques et la rhinite vaso-motrice allergique. - The laryngoscope - St-Louis 56, 6 Juin 1946, p. 253,281. In Annales oto-laryng. 1947, n° 1 et 2.

LECLERC. — Action anti-allergique du champignon de couche. (Agericus sylvester L.). Presse Médicale, 22 Décembre 1945.

H. LÉGER. — Etat actuel de la thérapeutique anti-histaminique. - Journal Médecine de Bordeaux, Juillet 1945, pages 121, 122.

J. LERMOYEZ. — Les phénomènes de choc dans le coryza spasmodique. Thèse Paris, 1922.

A. LUMIÈRE. — Anaphylaxie - Baillière Ed. Paris 1932.

R. MELCHIOR. — Polymorphisme de l'allergie nasale, Bruxelles Médical n° 10, 27 Mai 1945, p. 461, 468.

— Muqueuse nasale et hormones génitales. - Annales oto-laryng. 1944-45. Tome 12, p. 220.

R. MERCIER. — Lipoïdes et états anaphylactiques. Nouvelle méthode d'anti-anaphylaxie. Presse Médicale n° 65, 13 Août 1930, p. 1091.

R. MOREDO. — Considérations sur l'allergie. Acad. de Médecine. Presse Médicale, 6 Avril 1946.

NOLF et ADANT. — De la nature de l'anaphylaxie. Presse Médicale n° 46, 17 Novembre 1945.

J.L. PARROT. — Syndromes histaminiques et antagonistes de l'histamine. Presse Médicale, 19 Décembre 1942.

PASTEUR VALLERY-RADOT. — Ce qu'on doit entendre en médecine par anaphylaxie. - Presse Médicale n° 54, 5 Juillet 1930, p. 905.

— Effet de la castration sur la sensibilisation anaphylactique du lapin. Comptes rendus de la Société de biologie, 137-404 - 1943.

— Influence de l'ovariectomie sur la sensibilisation anaphylactique de la lapine. Comptes rendus de la Société de biologie 137-334-335. - 1943.

PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGENEAU et WATELET. — Origine anaphylactique de certaines crises d'hydrorrhée nasale. — Traitement anti-anaphylactique. Presse Médicale n° 77, p. 764.

PASTEUR VALLERY-RADOT, G. MAURIC et Mme A. HUGO. — Désensibilisation ou accoutumance. Presse Médicale n° 30, 14 Avril 1934, p. 593.

PELLERAT. — L'histamine et les anti-histaminiques de synthèse du point de vue clinique et expérimental. Société de pathologie comparée. 18 Novembre 1947. In Presse Médicale n° 45, 7 Août 1948.

M. PERRAULT et J. VIGNALOU. — La place des anti-histaminiques de synthèse en thérapeutique. Société de pathologie comparée. 18 Novembre 1947. In Presse Médicale n° 45, 7 Août 1948.

G. PORTMANN. — La méthode anti-anaphylactique dans le traitement du coryza spasmodique. Revue hebdomadaire de laryngologie. Bordeaux, 15 Novembre 1922.

— L'exploration clinique en oto-rhino-laryngologie. - Masson Ed., Paris 1948.

J. RAINEY. — Traitement par l'histamine du syndrome de Ménière. J.A.M.A. Chicago - 122, Juillet 1943, p. 850. In Annales oto-laryng., tome 64, n° 1, 2, p. 110.

A. RENANDER. — Traitement de la rhinite vaso-motrice par les Rayons X. Acta oto-laryng. Stockholm 30 - 1, Février 1945, p. 44-62. In Annales oto-laryng, 1946, p. 611.

Ch. RICHET (fils) et R. COUDER. — Le traitement de l'anaphylaxie alimentaire par l'huile de paraffine. - Presse Médicale n° 47, 11 Juin 1932, p. 925.

J.M. ROBINSON. — Physiologie et perturbation fonctionnelle du système lymphatique considérés dans leur rapport avec l'allergie du nez et des sinus. - The Journal of allergy 17 n° 2. Mars 1946. In semaine Hôpitaux, Paris, n° 29 - 7 Août 1946, p. 1408.

ROGER et BINET. — Traité de physiologie. Tome VII. Masson Ed. Paris, 1926.

S. SALINGER. — Résultat final des opérations externes sur le sinus maxillaire. - Arch. of oto-laryng. Chicago : 30,5, Novembre 1939, p. 721-735. In Annales oto-laryng. 1944-45. Tome 12.

SAVY. — Traité de thérapeutique clinique. Masson Ed. Paris, 1942.

G.E. SCHAMBAUGH Junior. — Nasal allergy for the practicing rhinologist. Annales Otol. Rhin. et Laryng. Saint-Louis. - Vol. 54. 1943-1945.

W.G. SCOTT et BROWN. — Maladies allergiques du nez. The practitioner. Janvier-Juin 1945, p. 86.

E. SERGENT. — Traité élémentaire d'exploration clinique médicale. Masson Ed. Paris 1941.

E.E. SILCOX. — Rhinite. Etude nosographique préliminaire. Arch. of oto-laryng. Chicago. Juillet 41-34 (1), p. 33, 45. In Annales oto-laryng. 1946, p. 77.

E.A. THACKER. — Obstruction nasale chronique J.A.M.A. Chicago, 131, 13-27 Juillet 1946, p. 1038-1045. In Annales oto-laryng. 64 - 1,2 - 1947, p. 115.

— Evaluation du Benadryl comme agent thérapeutique de la rhinite allergique et vaso-motrice. - Arch. oto-laryng. Chicago Juin 1946 - 43,6, p. 597.604. In Annals oto-laryng. 64, n° 8,9 - Août-Septembre 1947, p. 533.

A. TZANCK. — Immunité - Intolérance - Anaphylaxie. Masson Ed., Paris, 1932.

— L'intolérance individuelle (le mot, le fait et l'idée). Presse médicale n° 89 - 6 Novembre 1935, p. 1721.

A. TZANCK et OURMANSKY. — Allergie (10 sens différents pour un même terme). - Presse Médicale n° 34. - 29 Avril 1933, p. 690.

A. TZANCK, SIDI et Mlle DOBREVITCH. — Individualité des tests épidermiques. Société Française d'allergie. 17 Février 1940. In Presse Médicale n° 45. 7 Août 1948.

Van ALYEA. — Treatment of acute nasal and sinus infection, North Carolina M.J. 8; 63-66, Feb. 1947.

H.A.E. Van DISHOECK. — Allergie chez les enfants avec troubles O. R. L. Acta oto-laryng. Stockholm 1942-30 (3), pages 224-233. In Annales oto-laryng. 1946, p. 178.

M. VERNET. — La sensibilisation anaphylactique. Asthme et coryzas spasmodiques. Monographies O.R.L. internationales. Paris, 1926.

E.J. WHALEN. — Composés sulfamidés dans le traitement des affections sinusiennes. Arch. of oto-laryng. Chicago 40,5 Décembre 44, p. 481-86. In Annales oto-laryngol. 1946, p. 613.

WALST. — Prophylaxie du coryza. - Arch. of oto-laryng. Chicago, Décembre 1941, 34,6, p. 1093-1100. In Annales oto-laryng. 1946, p. 192.

T.G. WILSON. — Allergie nasale. - Irish Journal of Med. Science. 6e série. Décembre 1945.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Avant-propos	13
Allergie et intolérance :	
Définition	17
Etiologie, pathogénie	33
L'intolérance naso-sinusienne :	
Etiologie	50
Pathogénie	57
Formes cliniques	58
Diagnostic	66
Traitement	90
Conclusions	121
Bibliographie	123